This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
2 45 0174 2040

S/l. [illegible] J. Eloesser zur frdl. Erinnerung
[illegible]nachten 1906. Werner.

[illegible]ERGLEICHENDE STUDIEN ZUR FRAGE DER BIOLOGISCHEN UND THERAPEUTISCHEN WIRKUNG DER RADIUMSTRAHLEN.

HABILITATIONSSCHRIFT

ZUR

ERLANGUNG DER VENIA DOCENDI

IN DER CHIRURGIE

EINER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT

ZU

HEIDELBERG

VORGELEGT VON

Dr. R. WERNER,
ASSISTENZARZT DER CHIRURGISCHEN KLINIK ZU HEIDELBERG.

TÜBINGEN
DRUCK VON H. LAUPP JR
1906.

U859
W49
1906

LANE
MEDICAL LIBRARY
Gift
Dr. L. Eloesser

VERGLEICHENDE STUDIEN ZUR FRAGE

DER

BIOLOGISCHEN UND THERAPEUTISCHEN WIRKUNG DER RADIUMSTRAHLEN.

HABILITATIONSSCHRIFT

ZUR

ERLANGUNG DER VENIA DOCENDI

IN DER CHIRURGIE

EINER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT

ZU

HEIDELBERG

VORGELEGT VON

Dr. **R. WERNER,**
ASSISTENZARZT DER CHIRURGISCHEN KLINIK ZU HEIDELBERG.

TÜBINGEN
DRUCK VON H. LAUPP JR
1906.

LANE LIBRARY

LANE LIBRARY

859
V49
906

Sonderabzug aus **Beiträge zur klinischen Chirurgie.** LII. Band. 1. Heft.

Die Entdeckung der Röntgen- und Becquerel-Strahlen, welche der physikalischen Forschung ungeahnte Gebiete eröffnete, wirkte weit über den Umkreis dieser Wissenschaft hinaus befruchtend. Insbesondere seit den ersten erfolgreichen Versuchen, die neuen Strahlen therapeutischen Zwecken dienstbar zu machen, wurde die Aufmerksamkeit der Physiologen und Aerzte auf das Studium der biologischen Veränderungen gelenkt, welche von diesen bisher unbekannten Energieformen an tierischen und pflanzlichen Geweben, sowie auch an einzelligen Organismen hervorgerufen werden. Eine reiche Fülle von Einzelbeobachtungen wurde gewonnen, doch waren die Resultate der meisten Untersuchungen rein deskriptiver Natur, indem man sich begnügen musste, die Befunde zu registrieren, ohne aus ihnen genauere gesetzmässige Beziehungen herauslesen zu können.

Der mühevolle Weg, welcher allein zu näheren Aufschlüssen über den inneren Zusammenhang jener Faktoren führt, auf denen die biologische Strahlenwirkung beruht, die experimentelle Analyse durch Vergleichung der Ergebnisse nach

58844

zweckmässiger Variation der Bedingungen, wurde bisher nur von wenigen und auch von diesen nur in bescheidenem Umfange beschritten, da zunächst die allgemeine Orientierung an möglichst verschiedenen Objekten verlockender erschien.

Es dürften daher die im Folgenden mitzuteilenden Versuche, welche eine experimentelle Analyse der biologischen Strahlenwirkung wenigstens nach einigen Richtungen hin anstreben, gerade mit Rücksicht auf die Absicht, in der sie unternommen wurden, eines gewissen Interesses nicht entbehren. Im Sinne der Idee, welche dieser Arbeit zugrunde liegt, soll die Darstellung sich vorwiegend auf die Hervorhebung der Vergleichsmomente beschränken, und zu Gunsten der Uebersichtlichkeit, soweit dies angeht, auf eine detaillierte, protokollmässige Beschreibung der Einzelbefunde verzichtet werden. Ein Teil des niedergelegten Materials wurde bereits in anderem Zusammenhang publicistisch verwertet, musste aber der Vollständigkeit halber auch dieser Arbeit in Form kurzer Resumés angegliedert werden.

1. Strahlenquelle.

Vier Radiumkapseln mit Hartgummiglimmerverschluss, jede 10 mgr Radiumbromid enthaltend, standen mir als Strahlenquelle zur Verfügung, allerdings nicht alle gleichzeitig, aber doch so, dass ich je drei davon $1^1/_2$ Jahre hindurch zu parallelen Versuchen verwenden konnte.

Eine derselben, welche Eigentum der Klinik ist, hatte mir mein Chef, Herr Geh. Rat Czerny, Excellenz, drei andere Herr Prof. Petersen freundlichst zum Gebrauche überlassen. Beiden Herren spreche ich meinen verbindlichsten Dank hierfür aus.

Die Kapseln kamen stets direkt von der Fabrik (Buchler u. Co. Braunschweig) in meine Hände. Um einen gewissen Aufschluss über ihre Strahlungsintensität zu erhalten, wurde letztere mit Hilfe des Fluorescenzschirmes verglichen, später, als wir im Besitze eines Chromoradiometers nach Holzknecht waren, mit diesem Apparate gemessen. Es zeigte sich, dass sie bei allen Kapseln übereinstimmend im ersten Vierteljahre sich steigerte (etwa um ein Drittel), dann ziemlich stabil blieb, wenn das Radiumbromid selbst nicht durch äussere Schädlichkeiten verändert wurde. Leider war dies bei einer Kapsel aus unbekannten Gründen der Fall. Während bei den übrigen die durchschnittliche Leistung etwa 10 H. in 15 Minuten betrug, sank sie bei letzterer auf ca. 3 H., steigerte sich aber nach einem

halben Jahre wieder auf 6 H. Parallel mit der Abnahme der Strahlungsintensität verlief auch ein äusserlich sichtbarer Wechsel in der Beschaffenheit des Radiums, indem sich letzteres erst zu grösseren Klümpchen zusammenballte, dann zu allerfeinstem Staube zerfiel und sich schliesslich an Menge deutlich verringerte. Der Prozess verlief binnen 14 Tagen, obwohl auch während dieser Zeit dieselben Schutzmassregeln gegen Feuchtigkeit und andere Verunreinigung, wie sonst, gebraucht wurden.

Auch die übrigen als konstant bezeichneten Kapseln wiesen bei späteren Chromoradiometermessungen kleinere, bis 20 % ihrer Gesamtleistung betragende Schwankungen auf; allein bei der Schwierigkeit genauer Wertbestimmungen mit Hilfe des genannten, insbesondere bei wiederholtem Gebrauche der Reagenskörper ziemlich unzuverlässigen Apparates möchte ich solchen mittelst des Fluorescenzschirmes nicht kontrollierbaren Differenzen keine Bedeutung zuschreiben, für keinen Fall aber sie so hoch einschätzen wie Polland[1]) dies that, welcher Dosierungsschwierigkeiten für die Radiumtherapie infolge derartiger Variationen befürchtete.

Interessanter und wichtiger erscheint mir die Beobachtung, dass eine der Kapseln, obwohl sie höchst geringe quantitative Unterschiede inbezug auf Strahlungsintensität und biologische Wirkung gegenüber den beiden übrigen aufwies, dennoch qualitativ etwas anders wirkte als letztere. Hierüber soll später berichtet werden.

Während eine ganze Reihe von Arbeiten über den typischen Ablauf der Reaktion der verschiedensten normalen und pathologischen Gewebe auf die Radiumbestrahlung vorliegt, wurde dem Einflusse, den die einzelnen Faktoren der Bestrahlungsart auf die mannigfachen Komponenten der radiogenen Gewebsveränderung ausübt, noch wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Exner und Holzknecht[2]) haben zwar in ihrer Arbeit: „Die Pathologie der Radiumdermatitis“ eine einfache gesetzmässige Beziehung zwischen der Bestrahlungsdauer einerseits und der Latenzzeit, der Höhe, sowie der Dauer der Reaktion andererseits bei gleicher Strahlenstärke konstatiert. Danach steht die Bestrahlungszeit im gleichen Verhältnisse zur Höhe und Dauer der Reaktion, im umgekehrten zur Latenzzeit. Strater und Kienboeck[3]) so-

1) Polland, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 44. 1904.

2) Exner und Holzknecht, Sitzungsberichte der Kais. Akademie der Wissenschaften in Wien. Bd. 112. 1903.

3) Kienböck, Wien. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 50.

wie Oudin[1]) bewiesen für Röntgenstrahlen, dass die Stärke der Reaktion von der Menge der auf das betreffende Objekt auffallenden Strahlen abhängt, natürlich ebenfalls bei unveränderter Qualität derselben. Ein analoges Gesetz wird für Radiumstrahlen angenommen. Man weiss ferner, dass die wiederholte kurze Bestrahlung in grösseren Pausen milder und elektiver wirkt[2]), als eine einmalige Exposition von der gleichen Dauer. Eine genauere Analyse dieser Beziehungen, welche die Empirie aufdeckte, ist jedoch m. W. noch von keiner Seite versucht worden.

Was nun die Faktoren des Bestrahlungsmodus anbelangt, welche für die Beeinflussung der biologischen Wirkung im wesentlichen in Frage kommen, so sind deren vor allem 4 hervorzuheben:

1) Die Qualität der angewandten Strahlen, die sowohl durch Verschiedenheit der Strahlenquelle, wie auch, weil die Radiumstrahlung eine zusammengesetzte ist, durch Zwischenschaltung elektiv absorbierender Medien variiert werden kann,

2) die Quantität der in der Zeiteinheit emittierten Strahlen,

3) die Dauer der Exposition und

4) die Intervalle zwischen den einzelnen Belichtungen bei fraktionierter Dosierung.

Bei der Kompliciertheit der Verhältnisse war es von vornherein klar, dass es zahlreicher Experimente und eines relativ grossen, zweckmässig ausgewählten Tiermateriales bedürfen würde, um auch nur den elementarsten Fragen mit einiger Aussicht auf Erfolg näher treten zu können.

Vor allem waren Testobjekte nötig, die möglichst wenig individuelle Differenzen in der Empfindlichkeit aufweisen und gegen die Radiumstrahlung nicht all zu sensibel sein mussten, um bei der graduellen Variation der einzelnen Komponenten eine ganz allmähliche Veränderung der Reaktion und damit möglichst viele Stufen der Verschiedenheit zu erhalten.

Von diesem Gesichtspunkte aus schien mir die Rückenhaut mittelkräftiger, brauner gleichgezeichneter Kaninchen, die auch in genügender Menge zu beschaffen waren, wegen ihrer relativ grossen

1) Oudin, Cit. nach Besson, Das Radium und die Radioaktivität. 1905.

2) Strassmann hat einige diesbezügliche Versuche publiciert (cf. Arch. f. Dermatologie. Bd. 71. 1904).

Resistenz und gleichartigen Empfindlichkeit am geeignetsten zu sein. Die Schwierigkeit des Arbeitens an einem so komplicierten Objekte, wie es die Haut darstellt, wurde reichlich aufgewogen durch die Fülle der Anhaltspunkte, welche man gerade durch die Häufung verschiedenartigster Gewebselemente in einem engen Raume für die Differenzierung der Bestrahlungseffekte gewinnt.

Die Tiere wurden am Rücken in einer Ausdehnung von 15 cm Länge und 12 cm Breite rasiert, die Kapsel durch einen Gummifingerling gegen Feuchtigkeit geschützt und mit Hilfe von Heftpflasterstreifen in üblicher Weise fixiert. Da mindestens 3 cm Distanz zwischen den einzelnen Orten der Bestrahlung gelassen werden musste, um eine gegenseitige Beeinflussung der lokalen Reaktionen zu vermeiden, in manchen Fällen die Entfernung sogar auf 5 cm erhöht wurde, konnten an einem Tiere höchtens 20, mitunter nur 10 Versuche angestellt werden.

Jede Bestrahlungsart wurde mehrfach wiederholt, um etwaige individuelle Empfindlichkeitsdifferenzen der Tiere auszuschalten und Material für Probeexcisionen zu gewinnen, die zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Bestrahlung zum Zwecke mikroskopischer Untersuchung vorgenommen wurden.

Die meisten Objekte wurden, um einen raschen Ueberblick zu gewinnen, nach Fixierung in Formol, eventuell unter Einbettung in Lebersubstanz mit Hilfe des Gefriermikrotoms geschnitten und nur die wichtigsten derselben nach Härtung in Alkohol in Celloidin eingebettet. Die Färbung geschah stets mit Hämatoxylin-Eosin.

A. Variation der Bestrahlungsdauer.

Der Einfluss, welchen die Variation der Bestrahlungsdauer auf den Ablauf der biologischen Reaktion hat, liess sich ganz einfach durch allmähliche Verlängerung der Expositionszeit feststellen, indem je 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 25, 30, 36, 45 Minuten, 1, $^1/_4$, $1^1/_2$, $1^3/_4$, 2, $2^1/_2$, 3, $3^1/_2$, 4, $4^1/_2$, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48 Stunden, $2^1/_2$, 3 und 4 Tage lange Belichtungen nebeneinander vorgenommen und ihre Effekte verglichen wurden. Im Ganzen wurden an 6 Tieren 120 Versuche angestellt, also die 40 verschiedenen Expositionszeiten je 3mal wiederholt.

Zur Bestrahlung wurden zwei der stärkeren Kapseln (10 H. in 15 Min.) verwendet.

Bei den Beschreibungen sollen die Effekte mindestens je zweier aufeinanderfolgender Bestrahlungszeiten gemeinsam besprochen werden,

da trotz dreifacher Wiederholung jedes Versuches doch nicht alle Stadien des Verlaufes bei genau gleicher Anordnung untersucht werden konnten, was durch Zusammenfassung zweier, im Ergebnis weniger verschiedener Expositionszeiten ermöglicht wurde. Es durfte jedesmal aus einer belichteten Stelle nur eine Probeexcision gemacht werden, da die Wundheilung das Bild natürlich vollständig veränderte.

Principiell werden folgende Stadien untersucht:

1) Die Periode der makroskopischen Latenz,
2) jene der beginnenden Reaktion,
3) der Höhepunkt des Effektes,
4) das Abklingen desselben und
5) die Benarbung.

Das Ergebnis war folgendes:

Bestrahlungen von weniger als 4 Minuten Dauer hatten keine makroskopisch sichtbare Aenderung zur Folge. Mikroskopisch aber liess sich selbst nach den schwächsten, nur 1 Minute langen Belichtungen abnorme Leukocytenansammlung in und dicht unter der Epidermis, auch um die Drüsen und Haarbälge der Cutis herum nachweisen, ferner eine leichte Hyperämie der feinsten Gefässchen, die freilich wegen ihrer geringen Stärke und wegen der fehlenden Dilatation der grösseren Gefässzweige sich für das unbewaffnete Auge äusserlich nicht als Rötung kennzeichnete. Degenerationen der Epithelien oder der Bindegewebszellen waren nicht zu sehen, auch nicht an den Endothelien der erweiterten Gefässchen, nur die Epithelien der Haarbälge zeigten hie und da eine Quellung der Zellen und ihrer Kerne. Die lokale Leukocytose und Hyperämie erstreckte sich nur auf den bestrahlten Bezirk, war schon am Tage nach der Belichtung vorhanden und in der dritten Woche noch etwas deutlicher ausgeprägt. Genauer konnte der Verlauf nicht verfolgt werden. Das Nachwachsen der Haare war an den bestrahlten Stellen etwas beschleunigt.

Bei der Belichtung von 4—6 Minuten trat erst nach einer Latenzzeit von 18—20 Tagen eine geringe Rötung der Hautoberfläche etwa im Umfange der Kapselöffnung auf, die Haare, welche indessen nachgewachsen waren, lockerten sich und fielen teilweise aus, kamen aber nach zwei Wochen wieder zum Vorschein. Die Rötung schwand nach 3—4 Tagen. Es erfolgte eine vollständige Rückkehr zur Norm. Die histologische Untersuchung ergab vor dem Beginn des Erythems schon in den ersten Tagen nach der Bestrahlung eine mässige Infiltration des Coriums und der Epidermis sowie der Haarbälge mit Leukocyten, zunächst ohne jede Degeneration an den Zellen. Mit dem Einsetzen der Rötung zeigte sich eine Veränderung an den Haarscheidenepithelien, deren Kerne gequollen, vakuolisiert, deren Protoplasmen überdies körnig getrübt waren. Die

Haarpapillen waren stark hyperämisch, die Wurzelscheiden stark mit Leukocyten infiltriert; im Stadium der stärksten Reaktion erschienen die der Strahlenquelle zugewandten Teile des Epithels der Haarwurzelscheide streckenweise nekrotisch, mit Zerfall der Kerne unter Verklumpung oder Austritt des Chromatins, teilweise unter Erhaltung der Zellgrenzen. Die Haarschäfte waren meist durch ein Exsudat abgehoben. Im Reteepithel war ausser einer gewissen Quellung der Zellen (Hypertrophie?) nichts Abnormes nachzuweisen. Die Hautdrüsen waren völlig intakt, die Gefässe dilatiert, aber bis auf eine leukocytäre Infiltration der Wandungen in keiner Weise alteriert, speciell die Endothelien ganz normal. Die Restitutio ad integrum erfolgte durch Regeneration der zerstörten Haarwurzelepithelien und Rückkehr der Gefässe zur Norm. In den Geweben schwanden die Leukocyten mindestens zum Teile durch Zerfall.

Bei der Bestrahlung von 8—10 Minuten Dauer zeigten sich schon nach 12—14 Tagen analoge Erscheinungen, nur in etwas stärkerem Masse ausgeprägt. Die Hyperämie dauerte 8—10 Tage. An den Epithelien des Rete Malpighii waren nur mässige aber deutliche, an den Haarbälgen beträchtlich intensivere Degenerationen mit Abstossung der Haarschäfte vorhanden. Die Epidermis verdickte sich im Ganzen nicht allein durch Quellung der Zellen, sondern auch durch Vermehrung der Schichtenzahl. Letzteres fand allerdings nur in den centralen Teilen statt, in denen auch normale Mitosen sichtbar waren. Hier trat ebenfalls eine Regeneration der Haarwurzelepithelien mit Nachwachsen der ausgefallenen Haare ein, so dass nach ca. 2 Wochen vollständige Restitutio ad integrum erfolgte.

Belichtungen von 12—16 Minuten führten nach derselben Latenzzeit (12—14 Tage) bereits zu einer beträchtlich stärkeren Reaktion. Das Erythem war bedeutend intensiver und von makroskopisch sichtbarer Schwellung und Schuppung begleitet. Nach 2—3 Tagen hob sich ein Teil der Epidermis zu einer kleinen von gelblichem klarem Serum gefüllten Blase empor, während gleichzeitig die Haare nicht nur im Bereiche der Schwellung, sondern auch im Umkreise von 2—3 mm auszufallen begannen. Der Haarausfall war in den centralen Partien ein vollständiger, in der Peripherie jedoch nur ein partieller.

Die Blasen trockneten nach einigen (3—4) Tagen ein, die oberen Schichten der Epidermis sanken wieder in ihr altes Niveau zurück, wurden nicht abgestossen, sondern heilten wieder an. Die Haare wuchsen nach ca. 2 Wochen nach. Im Centrum blieb eine etwas blassere haarlose narbenähnliche Stelle zurück.

Auffallend war, dass in der Umgebung der Blase das Pigment der Haut etwas dunkler wurde, was keineswegs nur als Contrasterscheinung gegen das Blasserwerden der centralen Partien gedeutet werden kann, da die dunkle Zone auch in dem gleichen Sinne gegen den weiteren Umkreis abstach. Das Erythem und die Schwellung bildeten sich nach etwa

1—2 Wochen zurück, sodass schliesslich nur ein ganz kleiner Defekt der Behaarung mit etwas vermehrter Pigmentierung in der Umgebung dauernd zurückblieb.

Der mikroskopische Befund ergab hier bereits beträchtliche Veränderungen an den Zellen der Epidermis, schon am zweiten Tage des Erythems eine Trübung und Vakuolisierung des Protoplasmas mit Verklumpung des Chromatins der Kerne, welche ebenfalls mehr oder minder grosse Hohlräume enthielten. Gleichzeitig war die Epidermis von zahlreichen Leukocyten durchsetzt. An den Haarbälgen zeigten sich schwere zellige Degenerationen und eine noch stärkere Infiltration mit Rundzellen. Namentlich die central gelegenen Haarbälge waren vollständig zu Grunde gegangen. Die Hyperämie war eine sehr beträchtliche, an einzelnen Stellen im Centrum der reagierenden Hautpartie hatten sich kleine Hämorrhagien gebildet, doch waren die Endothelien nicht sichtbar verändert (Blutung per diapedesin). Bei dem Auftreten der Hautblasen nahm die Degeneration der Epidermiszellen keineswegs zu. Es bildete sich vielmehr in den unteren Schichten des Rete Malpighii ein Längsriss, der sich mit einer ziemlich klaren leukocytenarmen Substanz anfüllte, wodurch die oberen Schichten von den unteren mechanisch abgehoben erschienen. So erklärt es sich, dass nach Resorption des Blaseninhaltes eine verhältnismässig weitgehende Restitution wieder möglich ist. In der Peripherie der epidermalen Blasen kam es zur Verdickung des Rete Malpighii, sodass nach dem Anheilen der abgehobenen Epithelschichte eine kleine flache Delle resultierte, die erst verschwand, nachdem sich die Epidermis wieder auf ihre normale Dicke zurückgebildet hatte. Die Tiefe der Veränderung betrug während der stärksten Reaktion höchstens 6 mm.

Eine Bestrahlung von 20—25 Minuten hatte nach etwa 10—11 Tagen ähnliche Erscheinungen zur Folge, nur waren dieselben etwas stärker und hielten länger an. Insbesondere war die Vermehrung des Pigmentes in der Umgebung deutlicher ausgesprochen und die Zone des kompleten Haarausfalles etwas breiter. Die Blasen wölbten sich stärker vor, platzten, es entstand ein mässig secernierendes Ulcus mit gelblichem Grunde. Histologisch entsprach demselben ein kleiner Defekt der oberen und eine winzige centrale Nekrose der unteren Epidermisschichten, die durch ein leukocytenreiches Exsudat vom Corium abgehoben waren. Bemerkenswert war auch, dass sich die Epidermis am Rande der Ulceration nicht nur etwas verdickte, sondern auch ihre Zapfen zwischen den Coriumpapillen verlängerte, ein Beweis, dass auch das Bindegewebe sich an der Wucherung beteiligte. Die Heilung erfolgte dadurch, dass die kleine Epithelnekrose von einem gefässreichen enorm dicht von Leukocyten durchsetzten jungen Bindegewebe allmählich emporgehoben und dann dieses durch das benachbarte Epithel zungenförmig durchwachsen wurde; nach Beendigung dieser Demarkationen, welche nach Analogie der „Wundheilung unter dem Schorfe“ erfolgte, fiel die nekrotische Partie ab.

Nach 4 Wochen war an Stelle des Ulcus eine kleine blasse haarlose Narbe mit einem dunkleren Saume als einziger Rest der stattgehabten Reaktion zu bemerken.

Nach 30—36 Minuten langer Bestrahlung zeigte sich schon binnen einigen Stunden eine leichte Rötung ohne Schwellung, die gewöhnlich am zweiten Tage verschwand. Erst am 9.—10. Tage traten die dauernden Reaktionserscheinungen auf, welche mit einer die Grösse der Kapselöffnung nur wenig übertreffenden Rötung und Schwellung der Haut einsetzten, am nächsten Tage zur Blasenbildung führten, woraus nach weiteren 24 Stunden infolge Abstossung der Blasenwand ein nässender Substanzverlust resultierte, der später eintrocknete und einen opaken glatten Grund bekam. Von ihm aus setzte sich eine gelbliche Nekrose auf die Umgebung fast im ganzen Umfange des Reaktionsgebietes fort, die Haare fielen aus, wobei sich die Depilation auch über die Grenzen der Nekrose hinaus 4—5 mm auf die Umgebung erstreckte. Durch Abstossung kleiner Schichten der nekrotischen Epidermis vertiefte sich der Substanzverlust allmählich im Laufe der nächsten beiden Wochen, ohne weiter an Umfang zu gewinnen. Der Rand wulstete sich, und allmählich begann sich die ganze nekrotische Gewebspartie in der oben beschriebenen Weise abzustossen, während in gleichem Masse frische Epidermis sichtbar wurde. Nach etwa 4—6 Wochen resultierte eine glatte, etwas eingezogene haarlose, pigmentarme Narbe, welche fast dem Umfange der Kapselöffnung entsprach und erst nach 8 Wochen vollständig bis in das Niveau der benachbarten Epidermis emporgehoben war.

Von dem histologischen Bilde wäre hier zu erwähnen, dass die Gefässe des Coriums, insbesondere der Papillen, deutliche Degenerationserscheinungen an den Endothelien (Quellung und Vacuolisierung des Protoplasmas, z. T. auch Kernzerfall) zeigten; dementsprechend war auch die Ausdehnung der Hämorrhagien eine wesentlich grössere.

Eine Bestrahlung von $^3/_4$—1stündiger Dauer hatte nach 7—8tägiger Latenz (nach vorübergehender Rötung am 1. und 2. Tage) ein sehr lebhaftes Erythem mit starker Schwellung und Schuppung zur Folge, das schon am nächsten Tage ohne deutliche Blasenbildung in das Stadium der Nekrose überging. Letztere verlief im Principe ähnlich wie die früher beschriebene, nur reichte sie etwas tiefer und umfasste sicher schon das subepidermale Bindegewebe. Die Heilungsvorgänge waren makroskopisch ähnlich den oben geschilderten, die Zeit der Benarbung aber fast um die Hälfte länger (6 Wochen), obwohl der Umfang der Reaktion nicht entsprechend grösser war. Die histologische Untersuchung ergab vor Eintritt der Nekrose eine ungemein lebhafte Hyperämie mit Erweiterung der subkutanen und kutanen Gefässe bis etwa 1 cm unterhalb der Oberfläche und im Umfange der sichtbaren Rötung, ferner eine sehr lebhafte Infiltration mit Leukocyten, insbesondere in und unmittelbar unter der Epidermis und in der Umgebung der Haarbälge und Hautdrüsen. Gleich-

zeitig waren schon starke Degenerationserscheinungen am Epithel der Epidermis und der Hautdrüsen zu konstatieren. Es war zu Trübung und Vakuolisierung des Protoplasmas, Verklumpung des Kernchromatins, aber noch nicht zum Schwunde der Zellgrenzen gekommen. Die Haarbälge waren bereits stark infiltriert und grösstenteils nekrotisch, die Haare gelockert, aber nicht ausgefallen, dagegen an den Gefässen zu dieser Zeit noch keine wesentlichen Degenerationserscheinungen histologisch nachweisbar.

Die Nekrotisierung der Epidermiszellen begann in den untersten Schichten, während gleichzeitig die Epithelien der Hautdrüsen noch erhalten waren. Sie setzte damit ein, dass das Protoplasma granuliert und vakuolisiert wurde, die Kerne zerfielen, Chromatinklümpchen frei wurden, und allmählich die Zellgrenzen schwanden. Dann wurden auch die Hautdrüsen ergriffen, während die obern Schichten der Epidermis zuletzt ihre Struktur verloren. Mit der fortschreitenden Degeneration schwanden die Leukocyten im Bereiche derselben, und das ganze Gebiet erschien schliesslich als eine homogene, nur von spärlichen Chromatintrümmern durchsetzte Masse, über welche sich das aufgefaserte Stratum corneum der Epidermis spannte und die von den gelockerten, aber noch nicht ausgefallenen Haaren durchsetzt wurde. Die Haare selbst wurden während des Zugrundegehens der zelligen Elemente ihrer Wurzeln durch ein Exsudat abgehoben und dadurch zunächst gelockert. Erst wenn die Haarbälge längst völlig zerstört waren, fielen die Haare spontan aus. In der Umgebung des Gebietes der schwersten Degeneration häufte sich stets ein Leukocytenwall an, sodass es den Anschein hatte, dass die weissen Blutkörperchen den eigentlichen Krankheitsherd nicht betreten konnten oder in ihm sofort zerfielen. Längs des Stratum corneum aber vermochten Rundzellen oberhalb der Nekrose einzudringen. Bei den einstündigen Bestrahlungen blieb die Nekrotisierung nicht auf die Epidermis beschränkt, sondern griff auch auf die obersten Schichten des Coriums über. Die Gefässe zeigten nun in den tieferen Schichten desselben mässige Degenerationserscheinungen der Intima, dazu Blutungen z. T. auch Thrombosen, in den oberen aber waren nach Massgabe der Zerstörung des umliegenden Bindegewebes alle Teile der Gefässwände mehr oder minder zugrunde gegangen; das Blut war entweder thrombosiert oder ausgetreten. Während die Zerstörung im Corium allmählich weiterschritt, traten an den Rändern des Reaktionsgebietes von Seiten der Epidermis bereits die ersten Erscheinungen eines lebhaften Regenerationsbestrebens auf. Die Epidermisränder verdickten sich, wuchsen in die Tiefe und trieben insbesondere gegen das Corium zu an der Grenze des Leukocyteninfiltrates gegen das histologisch normal gebliebene Gewebe lang ausgestreckte Zapfen vor, mit denen sie das erkrankte Gebiet von dem gesunden abzutrennen schienen. Es zeigten sich 1—1½ Papillenbreiten vom Rande des Ulcus entfernt in den unteren Schichten des Reteepithels normale Mitosen, während in der unmittel-

barsten Umgebung des Epithels entweder keine oder doch atypische (asymmetrische, durch Chromatinversprengungen etc. gestörte) Zellteilungsfiguren vorhanden waren. Die Ausläufer der Epithelzunge tauchten in das von Leukocyten, Kerntrümmern und Chromatinbrocken verschleierte, meist aus Spindelzellen bestehende reich vascularisierte Bindegewebe unter und waren in demselben noch eine Strecke weit nachweisbar, hatten aber stark degenerierte, vakuolisierte Protoplasmen und durch Chromatinzerfall und -austritt schwer erkennbare Kerne.

Die Epithelien gingen offenbar in dem eitrig infiltrierten und gleich den Leukocyten selbst im Zerfall begriffenen Bindegewebe der Demarkationszone ebenfalls zu Grunde. Die Nekrotisierung des letzteren, dessen Bildungsstätte wie beim Epithel nach allen Richtungen hin in einiger Entfernung lag, während der nächste Umkreis keine deutliche Beteiligung an der Wucherung erkennen liess, machte später nach der Tiefe zu Fortschritte, obwohl der ursprüngliche Krankheitsherd gehoben war und an seiner Oberfläche sich laminös abblätterte. Das nachwachsende Gewebe wurde somit schneller zerstört, als es sich regenerieren konnte.

Nach einiger Zeit hörte diese Progredienz auf; dann erst konnte die Epidermis die erkrankten Partien unter Durchschneidung der Demarkationslinie abtrennen und einen definitiven Wundverschluss herbeiführen, worauf es zur spontanen Abstossung der nekrotischen Teile kam. Riss man dagegen das erkrankte Gewebe vorher gewaltsam ab, so eröffnete man dadurch zahlreiche kleine Blutgefässe, was sich aus dem erwähnten histologischen Befunde vor Beendigung der Epidermisierung leicht erklären lässt.

$1^1/_2$—2stündige Bestrahlung hatte nach ca. 6—7 Tagen ebenfalls rasche und dem Umfange der Kapselöffnung entsprechende Nekrosen zur Folge, die sich noch tiefer in das Bindegewebe erstreckten, auch das Fettgewebe und die Muskulatur der Haut umfassten und noch schwerer zur Ausheilung kamen. Der Hauptunterschied gegenüber den einstündigen Bestrahlungen war das längere Fortdauern des allmählichen Fortschreitens nach der Tiefe und die dementsprechend hier schon auf 2 Monate verlängerte Heilungsdauer. Eine Vergrösserung des Oberflächenumfangs der Reaktion war nicht zu beobachten. Die Narbe war blass, haarlos, ebenfalls etwas eingezogen; histologisch erwies sich das Centrum als atrophisch, die Epidermis war dünn, umfasste weniger Zellschichten als normalerweise, die überdies unregelmässig angeordnet waren. Die Grenze gegen das Corium war flach, fast ohne Andeutung von Papillen; dasselbe enthielt zahlreiche, aber kleine, ganz flachgedrückte, wenig gefüllte Gefässe, die von dem zellarmen, zwischensubstanzreichen Bindegewebe anscheinend komprimiert wurden. Die verdickten peripheren Partien dagegen hatten eine auf das $1^1/_2$fache verbreiterte Epidermis, die mit auffallend langgestreckten Zapfen zwischen lange, schmale Coriumpapillen hineinragte. Das subepidermale Bindegewebe war hier zell-

reicher und zwischensubstanzärmer und hatte weniger zahlreiche, aber besser gefüllte Gefässe.

Nach 4—6 stündiger Bestrahlung kam es bald zu einer lebhaften Rötung, die sich wohl wieder etwas verringerte, aber ohne ganz zu schwinden, nach 5—6 Tagen sich wieder vermehrte und mit Schwellung und Schuppung kombinierte. Darauf trat rasch der Zerfall erst der Epidermis und der Haarbälge, dann der Hautdrüsen und Gefässendothelien, später des Coriums ein. Der Uebergang zur Nekrose war noch rascher als im vorigen Falle und setzte sich auch schneller nach der Tiefe fort. Der Höhepunkt der Reaktion war trotzdem erst nach 3—4 Wochen erreicht. Die histologische Untersuchung ergab einen flachen Substanzverlust im Umfange der Kapselöffnung, darunter eine gut $^1/_2$ cm tiefe, bis auf die Muskulatur reichende Nekrose von derselben Ausdehnung, umgeben von einem Demarkationswalle von erhaltenen und zerfallenen Leukocyten, Fibrin, Blutresten und degenerierten Bindegewebszellen, wobei centralwärts immer mehr die Leukocyten und Kerntrümmer überwogen und scharf den Rand der Nekrose begrenzten, während peripheriewärts das Bindegewebe immer intakter durch das spärlicher werdende Infiltrat zum Vorschein kam. Ebenso nahmen die Gefässveränderungen, von völliger Zerstörung der Wand bis zu mässiger Schwellung und Vacuolisierung der Endothelien variierend, vom Rande der Nekrose nach allen Seiten hin zu. Die Benarbung erfolgte in gleicher Art, wie früher beschrieben wurde, nur langsamer. Es resultierte wieder eine blasse, etwas eingezogene, haarlose Narbe von der Grösse der Kapselöffnung.

Bestrahlungen von 8—12 Stunden Dauer führten ebenfalls nach wenigen Stunden zur Rötung, die schon am 4.—5. Tage in Schwellung und am sechsten in eine sich rasch ausbreitende Nekrose überging. Der Verlauf zeigte gegenüber den 4—6 stündigen Bestrahlungen keinerlei qualitative, sondern nur quantitative Differenzen, indem das Absterben des Gewebes sich rapid nach der Tiefe zu fortsetzte, auch die Rückenmuskulatur ergriff, die ihre Kerne verlor und sich in schollige hyaline Massen umwandelte, sodass nach einer Woche etwa ein erbsengrosser Substanzverlust vorhanden war. Auf dem Höhepunkte der Reaktion war letzterer von einer etwa 6 mm breiten nekrotischen Zone umgeben, sodass die Gesamttiefe der Veränderung mindestens 1 cm betrug. Die Heilungsdauer war auf etwa 3 Monate verlängert. Die Narbe war an der Muskulatur des Rückens unverschieblich fixiert.

Bei 16—20 stündigen Bestrahlungen, die eine 3 tägige Latenzzeit hatten, konnte zum ersten Male beobachtet werden, dass die Nekrose die Grösse der Kapselöffnung an Umfang übertraf, jedoch nicht von Beginn an, sondern erst etwa in der 3.—4. Woche. Von dieser Zeit an gewann die Degeneration nicht nur an Tiefe, sondern auch an Flächenausdehnung, wobei sich auffallenderweise auch der periphere Haarausfall entsprechend weiter nach aussen schob. Erst nach etwa 6 Wochen kam

der Process zum Stillstande und es begannen sich die peripheren Teile der Nekrose abzustossen, worauf die Benarbung allmählich in der beschriebenen Weise innerhalb von weiteren 8 Wochen erfolgte.

Ein- bis zwei- und mehrtägige Bestrahlungen hatten nur eine wenig auffallende Vertiefung der Nekrotisierung zur Folge. Die Dicke der abgestorbenen Gewebszone betrug selbst nach 4tägiger Belichtung kaum mehr als $1^1/_4$ cm. Hingegen war die allmählich erfolgende Vergrösserung des Umfanges bis zu 3tägigen Bestrahlungen deutlich und erreichte maximal das 4—6fache der Kapselöffnung (10—12 mm gegen 5 mm der letztern). Die Heilungsdauer war jedoch trotz des erheblich vergrösserten Umfanges nicht wesentlich vermehrt; sie betrug $3\,^1/_2$—4 Monate Die Narben waren im Centrum eingezogen und in der Peripherie etwas vorgetrieben, unterschieden sich von den früher beschriebenen in den ersten Wochen nur durch ihre grössere Flächenausdehnung, später aber auch durch eine bläuliche Zeichnung, von Gefässektasien herrührend, die in einem Falle, den ich mikroskopisch untersuchte, aus ganz dünnwandigen kavernomähnlichen Hohlräumen bestanden, welche offenbar auf ein sekundäres Wachstum kleinster Gefässchen mit Vergrösserung der Fläche ohne entsprechende Zunahme der Dicke ihrer Wandungen bestanden.

Bezüglich der Latenzzeit wäre hervorzuheben, dass nach ein- bis zweitägiger Bestrahlung eine Rötung zurückblieb, welche binnen weiterer 48 Stunden zur Nekrose führte. Nach 3—4tägigen Bestrahlungen war letztere schon unmittelbar nach Aussetzen der Belichtung vorhanden.

Aus diesen Untersuchungen geht somit hervor, dass auch ganz kurz dauernde Bestrahlungen, welche noch keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen hervorrufen, wenigstens bei Anwendung starker radioaktiver Präparate das Gewebe keineswegs intakt lassen, sondern gewiss Störungen bewirken, die eine vermehrte Ansammlung von Leukocyten und einen erhöhten Zufluss von Blut im Kapillarsysteme innerhalb des bestrahlten Bezirkes zur Folge haben. Dieselben Symptome einer lokalen Schädigung sind auch sehr rasch nach längerer Bestrahlung zu beobachten; hier eilen sie den später auftretenden makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen regelmässig voraus. Die Thatsache, dass letztere nicht sofort auftreten, nennen wir bekanntlich die Latenz der Strahlenwirkung. Sie bezeichnet eigentlich nichts anderes, als eine Periode, während welcher die Veränderungen nicht stark genug sind, um mit dem unbewaffneten Auge entdeckt zu werden. Das Mikroskop vermag daher die Latenzzeit, wenigstens unter gewissen Bedingungen, sehr einzuschränken.

Dass die kurz nach den Bestrahlungen konstatierten Entzündungserscheinungen nicht etwa rein mechanisch zu erklärende Residuen

der Kapselapplikation darstellen, wie sie eventuell durch Druckwirkung auf die Cutis entstehen könnten, ergiebt sich schon aus ihrem langen Persistieren und konnte auch durch Kontrollversuche erhärtet werden. Ebenso kann es sich nicht um den Einfluss der Erwärmung durch das Radium handeln, wenigstens tritt nach Einwirkung von Wärmequellen anderer Art, welche im Stande sind, die Temperatur der betreffenden Stelle um ca. 2—3° Cels. zu erhöhen, wohl eine ganz schwache Hyperämie, aber keine Leukocytose auf. Davon konnte ich mich bei einer vor mehreren Jahren angestellten Untersuchung über die Wirkung thermischer Reize auf die Haut überzeugen[1]). Die Intensität der Leukocytose und kapillaren Hyperämie vor Beendigung der makroskopischen Latenzzeit hängt offenbar mit dem Aktivitätsgrade des Radiums zusammen. Halkin[2]), der eine bedeutend grössere Menge eines, nach der Gesamtwirkung zu schliessen, beträchtlich schwächer aktiven Präparates zur Verfügung hatte, konnte keine frühzeitigen Veränderungen konstatieren, während Thies[3]) diesbezüglich ähnliche Ergebnisse hatte, wie ich. Infolge der Verschiedenheit des Tiermateriales ist ein direkter Vergleich jedoch nicht zu ziehen.

Bei den einzelnen Arten der Gewebe begann die Degeneration nach gleich langer Bestrahlung zu verschiedenen Zeitpunkten, z. B. bei den Epithelien der Haarbälge am frühesten, bald darauf bei den Zellen des Rete Malpighii später bei den Drüsenepithelien und Gefässendothelien, am spätesten beim Bindegewebe und bei der glatten Muskulatur; auch der Verlauf bis zur Restitutio ad integrum oder zum Untergange der betreffenden Zellgattungen war ein verschieden rascher. Steigerte man die Expositionsdauer, so erfolgte nicht nur der Eintritt der ersten Degenerationserscheinungen entsprechend rascher, sondern die einzelnen Gewebsarten wurden auch schneller hintereinander ergriffen; mit anderen Worten: die Differenzen in der Latenzzeit für die nachweisbare Erkrankung der einzelnen Zellgattungen nahmen ab.

Das Sinken dieser Latenzzeit ging keinesweg direkt parallel der

---

1) Gelegentlich einer Nachprüfung der Fürst'schen Versuche (cf. Ziegler's Beiträge Bd. 24).

2) Halkin, Ueber den Einfluss der Becquerelstrahlen auf die Haut. Arch. f. Dermatologie. Bd. 65. 1903.

3) Thies, Wirkung der Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebe und Organe. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. und Chir. Bd. 14. 1905.

Zunahme der Bestrahlungsdauer, sondern erfolgte wie die nebenstehende Tabelle lehrt, ruckweise, indem bei kontinuierlicher Erhöhung der Expositionsdauer die Latenzzeit abwechselnd bald deutlich sank, bald wieder konstant blieb.

Tabelle I.

Bestrahlungszeit:	Latenzzeit:
4— 6 Min.	18—20 Tage
8—10 „	12—14 „
12—16 „	12—14 „
20—25 „	10—11 „
30—36 „	10—11 „
45—60 „	7— 8 „
1½— 2 Std.	7— 8 „
4— 6 „	5— 6 „
8—12 „	4— 5 „
16—20 „	3 „
4— 2 Tage	2 „
3— 4 „	0 „ d. h.

Eintritt der Reaktion sofort nach Beendigung der Bestrahlung.

Da bei gleicher Intensität der Strahlung die Menge der emittierten Strahlen der Expositionsdauer parallel geht, mit letzterer also die Stärke des Angriffes, dem die Zellen ausgesetzt sind, wächst, deutet die diskontinuierliche Verminderung der Latenzzeit für die beginnende Erkrankung auf eine Vielheit der die Resistenz der Gewebe bedingenden Widerstände, die dementsprechend nur etappenweise überwunden werden können.

So erklärt sich die bereits in einer früheren Publikation[1]) mitgeteilte Beobachtung, dass die Latenzzeit für das makroskopische Sichtbarwerden der Strahlenwirkung und die Grösse des Gesamteffektes der letzteren sich bei kontinuierlicher Variation der Expositionsdauer alternierend verändern. Dies ist für die Praxis von einigem Interesse, da man aus dem Absinken der Latenzzeit nach einer Verlängerung der Applikationsdauer bei weiterer Vermehrung derselben wieder eine beträchtliche Zunahme der Wirkung voraussehen kann.

Bezüglich der Tiefenwirkung war zu bemerken, dass selbst schwächste Dosen Veränderungen bis ½ cm unterhalb der Oberfläche der Haut hervorzubringen vermochten, und dass die Tiefe der Reaktion mit der Verlängerung der Exposition erst rasch bis ca. 1 cm, dann sehr langsam und nur um wenige Millimeter wuchs. Dies hängt speciell

1) Centralbl. f. Chir. Nr. 43. 1904.

bei der Haut z. T. damit zusammen, dass die oberflächlichen Gebilde empfindlicher sind, hat aber auch darin seine Ursache, dass gerade die wirksamsten Strahlen in den obersten Schichten selbst dann noch stark resorbiert werden, wenn letztere schon nekrotisch geworden sind.

Die Nekrosen erreichten nie sofort ihren vollen Umfang, sondern vergrösserten sich stets sekundär durch Weiterschreiten des Mortifikationsprocesses. Ein solches erfolgte in allen Fällen nach der Tiefe, an der Oberfläche aber nur nach sehr langen Bestrahlungen. Stets wurde zuerst die bereits schwer degenerierte unmittelbarste Umgebung der Nekrosen ergriffen; darauf kam es in der benachbarten, vorher lebhafte Regenerationsbestrebungen zeigenden Zone zu stärkeren Veränderungen, während das sich nun in der weiteren Umgebung neubildende Gewebe das frisch Degenerierte gegen den Krankheitsherd zu verdrängte. Es ging also mehr Gewebe zu Grunde, als der räumlichen Vergrösserung des Processes entsprach, da immer ein Teil des abgestorbenen Gewebes von der Peripherie her ersetzt wurde. Dass die Ausdehnung nach der Seite zu schwerer erfolgte, als nach der Tiefe, mag wohl darin seinen Grund haben, dass bei der seitlichen Propagation nicht das Bindegewebe, sondern das rascher proliferierende Epithel die Demarkation zu besorgen hat, so dass die sekundär zerstörten Zellen reichlicher ersetzt werden können, aber andererseits, wenn der Ersatz, wie dies z. B. nach starken Bestrahlungen der Fall ist, nicht ausreicht, infolge der grösseren Empfindlichkeit der Epidermis auch leichter dem Untergange anheim fallen. Darum findet die seitliche Propagation am deutlichsten bei Individuen mit schlechter Heilungstendenz statt, ja es ist z. B. die beschriebene Versuchsanordnung, wie durch Kontrolltiere, bei denen nur einzelne Stellen bestrahlt wurden, festgestellt werden konnte, zum Teile an der Stärke des Phänomens schuld, indem die Rückenhaut durch die zahlreichen Bestrahlungen in relativ engem Umkreise infolge übermässiger Inanspruchnahme an Regenerationsfähigkeit eingebüsst hatte.

Eine histologisch durch Fehlen, oder Atypie der Mitosen nachweisbare Störung der Zellteilung liegt jedoch nur in der unmittelbarsten Umgebung der nekrotischen Partien vor, dicht daneben sieht man schon normale Zellteilungsfiguren, zeitweise recht reichlich. Die Langwierigkeit der Heilung beruht also nicht nur auf einer anhaltenden lokalen Lähmung der

Regenerationsfähigkeit des Gewebes, die bloss im engsten Umkreise des Krankheitsherdes zu konstatieren ist, sondern auch auf einer immer von neuem wiederholten Auflösung der jungen Zellen an der Grenze des primär degenerierten Reaktionsgebietes, eventuell unter sekundärer Ausdehnung des letzteren. Dieses Umsichgreifen der Zerstörung kann zum mindesten dort, wo frisches wucherndes Gewebe mitergriffen wird, keineswegs auf eine direkte Läsion desselben durch die Strahlen, sondern nur auf eine Schädigung von Seiten des Krankheitsherdes zurückgeführt werden.

Ein Analogon liegt übrigens bei der verzögerten Ueberhäutung grösserer, granulierender, namentlich inficierter Wundflächen vor, bei denen es ebenfalls nicht in der Umgebung an Regenerationsbestrebungen von Seiten der Epidermis mangelt, aber dennoch der epitheliale Ueberzug nicht zu Stande kommt, weil sich die neugebildeten Zellen auf dem ungünstigen Nährboden nicht zu halten vermögen. Bei den Radiumwunden wächst der Grad der Heilungshemmung nur bei kurzer Bestrahlungsdauer parallel mit der Grösse der durch Nekrose entstandenen Gewebsdefekte, bei längerer Exposition steigt er mit der Dauer der letzteren relativ unabhängig von dem Umfange der Zerstörung, erreicht aber schliesslich eine obere Grenze; mehrtägige Bestrahlungen hatten, obwohl durch sie umfangreichere Ulcerationen gesetzt und bedeutend grössere Strahlenmengen appliciert wurden, keine merklich längere Heilungsdauer zur Folge, als eintägige.

Besondere Beachtung verdient das Verhalten der Gefässe, weil ihre Läsion eventuell als Ursache für das Absterben und den Zerfall der Gewebe in Betracht kommen könnte. Die Beobachtung aber, dass die Degeneration des epidermalen Epithels jener des empfindlichsten Teiles der Gefässwand, des Endothels, in der Regel vorauseilt, ja bei entsprechender Dosierung sogar das Rete Malpighii histologisch nachweisbare Veränderungen zeigen kann, während sie am Endothele fehlen, spricht unbedingt gegen eine direkte Abhängigkeit der Gewebserkrankung von der Veränderung der Blutgefässe. Immerhin ist es bemerkenswert, dass die zartesten Gebilde des Gefässapparates, die Kapillaren, schon nach sehr kurzen Bestrahlungen eine gewisse Alteration durch ihre Erweiterung erkennen lassen; hier könnte man aber mit Blauel[1]) eine Wirkung der Zerfalls-

1) Blauel, Experimentelle Untersuchungen über Radiumwirkungen. Bruns' Beiträge Bd. 45. 1905.

produkte z. B. des Epidermisepithels annehmen. Die nach längerer Bestrahlung auftretenden stärkeren Gefässläsionen dagegen sind unzweifelhaft von grösster Bedeutung für den Untergang des Gewebes, da sie unbedingt schwere Ernährungsstörungen hervorrufen müssen. Je grösser die Expositionszeit war, um so rascher zeigten sich die Vaskularisationsstörungen; deshalb kann man ganz allgemein sagen, dass mit der Zunahme der Bestrahlungsdauer auch der Einfluss der primären Schädigung der Gefässe immer mehr in den Vordergrund tritt.

Die Leukocyteninfiltration hängt stets, also auch dort, wo sich keine sichtbaren Zellveränderungen entwickeln (nach den kürzesten Belichtungen), nicht mit einem direkten, sozusagen „actinotropen" Einflusse der Strahlen, sondern mit dem Entstehen chemotaktisch wirkender, pathologischer Stoffwechselprodukte zusammen; dies ersieht man aus der Lage der Infiltrate nach längeren Expositionen, bei denen es zu mikroskopisch darstellbaren Veränderungen der fixen Gewebszellen kommt. Dann sind die Leukocyten überall dort am zahlreichsten, wo die Degeneration am stärksten ausgeprägt ist. Freilich giebt es eine, allerdings nur scheinbare Ausnahme. Mit dem Eintritte vollständiger Nekrotisierung werden nämlich die absterbenden Partien fast vollständig leukocytenfrei; dafür ist die nächste Umgebung, die Demarkationszone umso dichter infiltriert. Die Leukocyten können sich eben, wie die fixen Gewebszellen in dem untergehenden Gewebe nicht halten. Man kann dies am besten beobachten, wenn der Process an einer bestimmten Stelle weiterschreitet. Greift er z. B. in die Tiefe, so findet zunächst ein massenhaftes Zugrundegehen von Leukocyten statt, dann erst sterben die benachbarten Gewebszellen ab, stets in der im Vorstehenden beschriebenen Weise. Apolant[1]) fand, dass die Degeneration an der einzelnen Zelle in der Regel von der Peripherie nach dem Centrum zu fortschreitet. Ich konnte eine derartige Gesetzmässigkeit an meinem Materiale nicht feststellen; vielmehr schien der ganze Protoplasmaleib mit dem Kerne ziemlich gleichmässig ergriffen zu werden. Jedenfalls beobachtete ich nach den Bestrahlungen keine so auffällige Resistenz der Kerne, wie sie nach leichten Kältetraumen besteht[2]). — Die lokale Leukocytose ist umso intensiver, je rascher die Degeneration erfolgt, ist also auf diesem Umwege auch von

1) Cf. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 31.

2) Cf. Fürst, Ziegler's Beiträge Bd. 24 und Werner, Bruns' Beiträge Bd. 34.

der Bestrahlungsdauer abhängig.

Was die Art der Leukocyten anbelangt, welche sich in den verschiedenen Stadien der Strahlenwirkung in den Geweben finden, so konnte ich in Uebereinstimmung mit Thies konstatieren, dass es rasch nach der Bestrahlung zu einer Auswanderung eosinophiler Formen kommt, die später von Lymphocyten abgelöst werden; nach ganz schwachen Belichtungen, welche nur zu makroskopisch latent bleibenden Veränderungen führen, wiegen die eosinophilen Zellen anfangs nicht so stark vor, verschwinden aber auch nicht so rasch aus dem Gewebe.

Eine der charakteristischesten Wirkungen der Radiumstrahlen ist der eigenartige Haarausfall. Er kann schon nach sehr geringen Dosen, die keinerlei Degeneration an den Reteepithelien erkennen lassen, auftreten und zur vollständigen Depilation führen, während andererseits bei rapide verlaufenden Nekrosen die Haare sich zwar früh lockern, aber erst spät auszufallen pflegen. Das histologische Bild klärt diesen scheinbaren Widerspruch auf. Schon nach kurzen Bestrahlungen kommt es nämlich zu einer allmählich zunehmenden Entzündung in der Haarwurzelscheide unter partieller Degeneration des Epithels. Bei längerem Bestehen hat die starke Entzündung (nicht die Zerstörung der Zellen) die Abstossung des Haarschaftes zur Folge, der sich aber nach einiger Zeit wieder regeneriert, weil eben ein Teil Zellen der Wurzelscheide noch histologisch intakt ist.

Tritt aber infolge langer Bestrahlung eine rasche Nekrotisierung auf, so sterben die Epithelien der Haarwurzelscheide ab, ehe noch der Schaft durch die Entzündung gelockert wurde; dieser lässt sich dann mit den Resten seiner Scheide leicht entfernen, fällt jedoch erst spontan aus, wenn die Demarkation der nekrotischen Haarbälge beendet ist. Eine Regeneration ist in diesem Falle ausgeschlossen. Ganz schwache Dosen führen — offenbar infolge Reizung des Haarwurzelepithels und einer entzündlichen Hyperämie der Papille, — sogar zu einer Verstärkung des Haarwuchses, indem die einzelnen Schafte dicker und länger werden.

Analog ist der Einfluss der Bestrahlungsdauer auf die Reaktion des Pigmentes, das nach langen Expositionen schwindet, nach kurzen aber sich vermehrt.

Ueberhaupt sind die wachstumsfördernden, ja wucherungserregenden Eigenschaften, welche die Radiumstrahlen neben ihrer zerstörenden Wirkung äussern können, noch wenig beachtet und stu-

diert. Soweit ich die Litteratur überblicke, ist die erste diesbezügliche Mitteilung, das Bindegewebe betreffend, in einer Arbeit von Exner[1]) hinsichtlich des Epithels von meiner Seite[2]) erfolgt. Thies[3]) hat genauer beschrieben, wie sich die epidermalen Ränder der nach langer Bestrahlung entstehenden Radiumulcera verdicken und in die Tiefe wachsen. Ich habe für die verschiedenen Expositionszeiten am vorliegenden Testobjekte ein in bestimmter Weise wechselndes Verhalten gefunden.

Schon nach ziemlich kurzen Belichtungen, welche nur zu ganz geringer Degeneration der Reteepithelien führen, verdickt sich die Epidermis lokal in allen ihren Teilen, nicht nur durch Vergrösserung (Hypertrophie) der einzelnen Zellen, sondern auch durch Vermehrung derselben, was sich durch Zunahme der Schichtenzahl kundgiebt. Dabei wachsen die Haare kräftiger, eventuell aber können sie auch bereits gelockert sein, oder ausfallen. Die Hautdrüsen bleiben unverändert oder hypertrophieren höchstens ein wenig. Kommt es bei fortschreitender subepidermaler Entzündung zur Blasenbildung in der Epidermis durch Abhebung der unteren Reteschichten, wo die Degeneration stets am stärksten ausgeprägt ist, infolge der Entwickelung eines Exsudates über den Basalzellen, so ist es gerade die Umgebung des Blasenrandes, welche die deutlichste Hyperplasie zeigt. Hierbei ist vielleicht das mechanische Moment der geänderten Spannung von einiger Bedeutung, während im anderen Falle die schwache Läsion der Zellen (traumatischer Reiz im Weigert'schen Sinne) kombiniert mit der Hyperämie den Anstoss zum Wachstume geben dürfte. Bemerkenswert ist dabei der Umstand, dass nur dann eine beträchtliche Hyperplasie in den angeführten Stadien eintritt, wenn dieselben den Höhepunkt der überhaupt zu erwartenden Veränderungen repräsentieren, stellen sie aber nur eine flüchtige Etappe der Reaktion des Gewebes dar, die den Uebergang zu stärkeren Zerfallserscheinungen bildet, so kann die Zellvermehrung ganz fehlen und nur eine gewisse Hypertrophie der Zellen vorhanden sein.

Sind Nekrosen aufgetreten, so wuchern die randständigen Epithelien der Epidermis, indem sie versuchen, die dem Untergange geweihten Gewebspartien an der Basis zu umgreifen, von der Umgebung abzuschneiden, zu demarkieren. Gleichzeitig beginnt in etwas

1) Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 7.
2) Centralbl. f. Chir. Nr. 43. 1904.
3) l. c.

weiterem Umkreise eine Proliferation, ebenfalls hauptsächlich die Epidermis betreffend, die aber nicht nur die Zahl ihrer Zellschichten vermehrt, sondern auch tiefere Zapfen in das Corium treibt, während sich die Anhangsgebilde (Hautdrüsen, Haarbälge) ebenfalls vergrössern. In diesem Stadium nimmt auch das Bindegewebe an der Wucherung teil, einerseits in der unmittelbarsten Nähe der Nekrosen durch Bildung eines gefässreichen, dicht von Leukocyten durchsetzten Demarkationswalles, der jedoch nicht den typischen Bau des Granulationsgewebes erreicht, sondern aus gleichmässig gebauten, kleinen, spindelförmigen, von Gefässsprossen ziemlich engmaschig durchflochtenen Zellen, jedenfalls mesodermalen Ursprunges besteht. Zur Ausbildung normaler Granulationen kommt es nur dann, wenn man die Nekrosen noch vor ihrer spontanen Abstossung und Beendigung der Epidermisierung gewaltsam entfernt und die so entstandene blutende Wunde zuheilen lässt. Ausser durch reaktive Wucherung an der Grenze der Nekrosen nimmt das Bindegewebe auch in der weiteren Umgebung parallel dem Epithele, nur schwächer als dieses an der allgemeinen Verdickung der Cutis teil, was sich besonders an der Erhöhung der Coriumpapillen erkennen lässt.

Während es keinem Zweifel unterliegen kann, dass die Wachstumserscheinungen nach kurzen Bestrahlungen, wie wir dies bereits erwähnt haben, auf einem direkten Einflusse auf die Zellen beruht und durch die konkomittierende kapillare Hyperämie gefördert wird, spielt bei den komplicierteren Proliferationen, die nach grösseren Strahlendosen auftreten, sicherlich noch ein anderer Faktor mit; nämlich die Hyperregeneration, welche jeden, namentlich den verzögerten Wundheilungsvorgang begleitet. Ihr ist es wohl hauptsächlich zuzuschreiben, dass die Ränder der Narben sich verdicken. Es könnte aber auch, wie T h i e s annimmt, z. T. eine direkte Wirkung der Strahlen vorliegen, da ich mich am Fluorescenzschirme davon überzeugen konnte, dass eine allerdings ganz minimale Menge derselben gewisse dünne Stellen der Hartgummikapsel passieren.

Die centralen Partien bieten durchaus das Bild einer atrophischen Narbe, nur fällt die relativ grosse Zahl kleiner Gefässe auf, die jedoch ziemlich wenig Blut enthalten, so dass das Gebiet trotz reichlicher Vaskularisation anämisch erscheint.

Nach langen Bestrahlungen kommt es nun, je länger exponiert wurde, umso rascher zur Bildung von E k t a s i e n, die als Spätfolgen intensiver Belichtungen bekannt und offenbar als Konsequenzen einer Behinderung des Blutkreislaufes in der Narbe durch

Stauung (Kompression von Seiten des Bindegewebes) aufzufassen sind. Möglicherweise basieren sie auch auf einem sekundären Wachstume der Gefässe.

Die Ergebnisse der bisher besprochenen Versuchsserie lassen sich in folgende Hauptpunkte zusammenfassen:

1) Die makroskopische Latenzzeit der Radiumwirkung ist bei gleicher Intensität der Strahlung eine beträchtlich grössere, als die mikroskopische, sie sinkt, wenn die Expositionszeit steigt, aber nicht direkt parallel mit der letzteren.

2) Die Tiefenwirkung nimmt mit der Dauer der Bestrahlung anfangs rasch, später langsam zu.

3) Kurze Bestrahlungen wirken als ein offenbar traumatischer Wachstumsreiz auf die Zellen, längere als eine den Untergang derselben veranlassende Schädlichkeit.

4) Der Zerfall des Gewebes beruht auf einer direkten Zerstörung der Zellen, nicht auf einer primären Läsion der Gefässe, wenn letztere auch nach starken Dosen eine gewisse Rolle spielt.

5) Die Verzögerung der Heilung ist nicht allein auf eine Lähmung der Regenerationsfähigkeit der Gewebe, sondern auch auf ein sekundäres Umsichgreifen des Gewebszerfalles zurückzuführen, der nach der Tiefe leichter fortschreitet, als an der Hautoberfläche, vor allem deshalb, weil das Deckepithel sich rascher ersetzt, als das Bindegewebe.

B. Variation der Strahlungsintensität.

Da bei gleichbleibender Strahlenqualität die Gesamtmenge der das Gewebe treffenden Strahlen ein Produkt der Belichtungsdauer und der Strahlungsintensität (d. h. der in der Zeiteinheit auf die Flächeneinheit auffallenden Strahlenmenge) ist, musste die II. Fragestellung dahin lauten, ob die Veränderung der Intensität die Reaktion der Gewebe in gleichem Masse beeinflusst, wie die Variation der Expositionszeit.

Man kann dies am einfachsten in der Weise entscheiden, dass man untersucht, ob eine um ein bestimmtes Vielfache schwächere, resp. stärkere Strahlenquelle auch ebenso viel mehr, resp. weniger Zeit braucht, um die gleiche Leistung zu vollbringen.

Ich verfügte nur über eine schwächere Kapsel, deren Intensität sich zu jener der übrigen wie 1 : 3 verhielt. Nun war die Verminderung der Strahlungsenergie weit grösser, als der nachweisbare Verlust an strahlender Substanz. Letztere musste also nicht nur

an Quantität, sondern auch vorübergehend an Aktivität eingebüsst haben; das wurde durch den späteren Anstieg der Leistungsfähigkeit auf das Doppelte bestätigt. Mit der Quantität konnte sich die Qualität der Strahlung geändert haben. Um dies zu prüfen, machte ich Kontrollversuche, bei denen die Stärke der kräftigeren Kapseln in gleichem Grade, aber auf andere Weise abgeschwächt wurde, indem sie aus entsprechend grösserer Distanz unter Interposition eines nicht elektiv absorbierenden Mediums wirken liess. Ich verwendete zur Zwischenschaltung glatt zusammengelegte, trockene Gazebäusche. Die Resultate beider Versuchsreihen waren vollkommen gleich, so dass ich sie gemeinsam besprechen kann.

Die Experimente wurden in derselben Weise angestellt, wie die früher beschriebenen, die Expositionszeit ebenfalls bis zu 4tägiger Dauer gesteigert.

Bestrahlungen unter 6 Minuten hatten erst in der 2.—3. Woche eine nur mikroskopisch nachweisbare, capillare Hyperämie und lokale Leukocytose zur Folge, solche von 8—10 Minuten dieselben Erscheinungen etwas stärker, von 10—12 Minuten ausserdem in der 3. Woche geringfügige Degeneration der Reteepithelien, aber ohne Veränderung der Haarwurzeln oder Gefässe und ohne Haarausfall, doch mit leichter Verdickung der Epidermis. Makroskopisch traten bei bis zu 12 Minuten langen Belichtungen keine pathol. Symptome auf.

Bestrahlungen von 12—16 Minuten Dauer führten gegen Ende der 3. Woche zu geringfügiger Rötung und Schuppung, sowie kräftigerem Haarwuchs.

Mikroskopisch zeigten sich eine etwas vermehrte Hyperämie und Leukocytose, mässige Degenerationserscheinungen an der Epidermis, aber auch an den Haarbälgen; leichte Verdickung des Rete Malpighii. Keine Veränderungen an Gefässen und am Bindegewebe.

Expositionen von 20—30 Minuten bewirkten nach 10—12 Tagen zunächst mässige Rötung und Schwellung, dann Blasenbildung an der Epidermis mit centralem Haarausfall. Reteepithelien und Haarbälge waren stärker degeneriert, Gefässe und Corium intakt. Die Haare wuchsen wieder binnen 2 Wochen nach. Vollständige Restitutio ad integrum.

Bestrahlungen von 36—48 Minuten:

Nach 10 Tagen lebhaftere Rötung und Leukocytose, dann rasch Blasenbildung in der Epidermis, die zur Ulceration mit centraler Nekrose, ferner zu kompletem Haarausfall im ganzen belichteten Gebiete führt. Dementsprechend mikroskopisch schwere Degenerationen am Reteepithel und an den Haarbälgen, auch an den Hautdrüsen, bis $^1/_2$ cm tiefe Hyperämie und Leukocytose. Corium und Gefässe nur dicht unter der

Epidermis degeneriert, sonst intakt. Benarbung mit kleiner, blasser, haarloser, an den Rändern dunkler pigmentierter Stelle nach 3 Wochen.

Nach 1—1¼ Stunden langen Expositionen: Am 8. Tage mässiges Erythem mit Schwellung und Schuppung, darauf Nekrose in der Ausdehnung der Kapselöffnung mit Lockerung, später Ausfall der Haare im ganzen Gebiete.

Das histologische Bild ergiebt eine ausgedehnte Nekrose der Epidermis mit den Haarbälgen und Hautdrüsen, auf die oberflächlichsten Schichten des Coriums übergreifend; in letzterem bis ½ cm tiefe Endotheldegenerationen an den Gefässen mit Blutungen. Dabei bleibt das Bindegewebe intakt. Die Heilung erfolgt durch Demarkation der Nekrosen durch neugebildetes Bindegewebe, ferner durch Unterwachsung von Seiten der verdickten Epidermisränder. Heilungsdauer 4 Wochen. Narbe haarlos, blass, atrophisch, Peripherie etwas verdickt, pigmentiert.

Bestrahlungen von 1½—2 Stunden Dauer hatten nur eine geringe Vertiefung des Effektes zur Folge, sonst glichen sie den vorigen vollkommen. Die Heilungsdauer war aber um 1 Woche verlängert; die Latenzzeit betrug 7—8 Tage.

Nach 2—3stündiger Belichtung trat das Erythem schon am 5.—6. Tage auf, ging rasch in Nekrose über, welche abermals die Epidermis und nur die oberflächlichsten Coriumschichten betraf. Die tieferen Lagen zeigten jedoch stärkere Degeneration an den Gefässen, Hämorrhagien und auch teilweise Zerfall der Bindegewebszellen, waren also jedenfalls stärker alteriert als bei der letztbeschriebenen Bestrahlungsstufe. Die Heilung erfolgte in gleicher Weise und dauerte etwa 4—5 Wochen.

Expositionen von 4—6 Stunden führten nach 4—5 Tagen zu lebhaftem Erythem mit Schwellung, sodann zu einer anfangs oberflächlichen, im Wesentlichen epidermalen, später aber auf das Corium übergreifenden Nekrose, die sich wiederholt (sekundär) vertiefte, aber immer noch beträchtlich flacher blieb, als nach 2—3stündiger Bestrahlung mit der stärkeren Kapsel. Die Heilungsdauer war dementsprechend auch geringer (6 gegen 8 Wochen).

Auch bei weiterer Steigerung der Bestrahlungszeit blieb die Tiefenwirkung stets etwas geringer, die Latenzzeit wie die Heilungsdauer etwas kürzer, als nach der entsprechenden, dreimal kürzeren Expositionsdauer bei ungeschwächter Anwendung der dreimal kräftigeren Kapseln.

Aus dieser Versuchsreihe geht unzweifelhaft hervor, dass es nicht gleichgültig ist, ob einem Gewebe dieselbe Strahlenmenge in kürzerer oder längerer Zeit zugeführt wird. Mit anderen Worten ausgedrückt:

Die Steigerung der Dauer und der Intensität der Bestrahlung sind in Bezug auf den biologischen Effekt nicht gleichwertig.

Die schwächere und entsprechend längere Belichtung unterscheidet sich von der stärkeren und kürzeren in ihrer Wirkungsart auf folgende Weise:

1) Die mikroskopische Latenzzeit ist grösser, die makroskopische hingegen kürzer.

Tabelle II (zu vergleichen mit Tab. I).

Bestrahlungszeit:	Latenzzeit:
12—16 Min.	ca. 20 Tage
20—30 „	10—12 „
36—48 „	10 „
1—1¼ „	8 „
1½— 2 „	7—8 „
2— 3 „	5—6 „
4— 6 „	4—5 „

2) Die gegen die Strahlenwirkung im Allgemeinen empfindlicheren Gewebsteile degenerieren auffallend leichter und rascher, die resistenteren langsamer und schwerer. Die Elektivität der Wirkung ist somit vermehrt.

3) Die Entzündungserscheinungen (Leukocytose und Hyperämie) sind im Grossen und Ganzen schwächer.

4) Die Tiefenwirkung ist eine geringere.

5) Die Heilungsdauer ist eine kürzere.

Um zu einem Verständnisse der Ursache dieser Differenzen zu gelangen, müssen wir uns vor Augen halten, dass für das Zustandekommen derselben verschiedene Momente in Betracht kommen können. Zunächst ist daran zu erinnern, dass eine 3 mal schwächere Strahlenquelle bei procentuell gleichwertiger Resorption gegenüber der stärkeren auch 3 mal weniger Strahlen in die tieferen Schichten gelangen lässt, wodurch das Minimum der Reaktion, das überhaupt für unsere Methoden nachweisbare Veränderungen giebt, früher erreicht wird. Dazu kommt, dass gerade bei unserem Testobjekte die empfindlichsten Gewebsteile oberflächlich liegen; dies erklärt die geringere Tiefenwirkung und teilweise auch die besonders starke Beeinflussung der Epidermis. Wohl werden die etwas tiefer liegenden Haarbälge schon weniger leicht angegriffen als die Retezellen, aber sie sind gleich letzteren dem Bindegewebe des Corium in Bezug auf die Empfindlichkeit so sehr überlegen, dass hier von einer Vermehrung der „elektiven“ Wirkung gesprochen werden muss. Das Bindegewebe reagiert nach langer schwacher Bestrahlung in gleicher

Tiefe auf die gleiche Strahlenmenge entschieden weniger, die Epidermis beträchtlich stärker, als auf kurze und intensive Belichtung. Für die empfindlichen Gewebe hat somit die Expositionsdauer, für die resistenten die Strahlungsintensität die grössere Bedeutung. In ersteren kumuliert sich die Wirkung besser als in letzteren. Die schwächere Strahlung ist mit anderen Worten die elektivere, selbstverständlich unter der Voraussetzung, dass die Qualität nicht wesentlich differiert.

Verkürzung der makroskopischen Latenz ist eine Folge der rascheren und energischeren Reaktion der Epidermis, wodurch frühzeitig sichtbare Veränderungen zu Stande kommen. Auf diese besondere Beziehung der längeren Bestrahlungsdauer zur Latenz haben bereits vor Jahren französische Autoren [Darier, Besson[1])] aufmerksam gemacht.

Die Verlängerung der mikroskopischen Latenzzeit beruht darauf, dass die schwachen Entzündungserscheinungen, welche, wenigstens in unserem Falle, selbst den kürzesten Bestrahlungen mit der stärkeren Kapsel sehr rasch folgten, auch nach längeren Belichtungen mit der schwachen Kapsel verhältnismässig spät, meist erst unmittelbar vor dem Auftreten der sichtbaren Reaktion sich einstellten. Nun hängt zum Mindesten die Leukocytose im Sinne der Anschauungen Kienböcks mit der chemotaktischen Wirkung der pathologischen Stoffwechselprodukte des reagierenden Gewebes zusammen; bei der kapillären Hyperämie könnte allerdings eine direkte funktionelle Paresierung durch die Strahlen mitspielen. Da aber bei der starken Veränderung der Epidermis nach Anwendung schwächerer Strahlenquellen auch entschieden eine Menge abnormer Produkte gebildet werden müssen, so ist aus der relativ geringen und späten Entwickelung der Leukocytose zu vermuten, dass die Abfallstoffe der geschädigten Zellen nach wenig intensiven Bestrahlungen entweder länger zurückgehalten werden oder qualitativ anders beschaffen sein müssen, als nach kräftigen Belichtungen. Eine Retention der Zerfallsprodukte in den Zellen könnte nun unter Zugrundelegung der Kienböck'schen Theorie eine gewisse Erklärung für die oben erwähnte Kumulierung der Strahlenwirkung abgeben, welche gerade in den empfindlichen Geweben im Verlaufe der Expositionszeit stattfindet. Es ist nämlich ganz plausibel, dass

1) Cit. nach Besson, Das Radium und die Radioaktivität. 1905.

nach starken Einwirkungen infolge der rapideren Entwickelung der pathologischen Stoffe, die Ausscheidung der letzteren eine beschleunigte und vermehrte ist. Die schleichende Entwickelung der Zerfallsprodukte in den Zellen nach schwachen Bestrahlungen würde somit zur Retention und dies wiederin den empfindlichen Geweben zur besseren Kumulierung der Wirkung führen. Gerade die elektive Wirkung in unserem Fall aber ist ausserdem, wie erwähnt, noch durch die oberflächliche Lage der empfindlichsten Gebilde begünstigt.

C. Variation der Strahlenqualität.

Wir haben gesehen, welchen Einfluss die Aenderung der Intensität bei — wenigstens ungefähr — gleichbleibender Qualität der Strahlen auf deren biologische Wirkung hatte. Es war nun von Interesse zu untersuchen, inwieferne eine beträchtliche Variation der Qualität in bestimmtem Sinne den Effekt umgestalten könnte.

Zu diesem Zwecke wurden die stärkeren Kapseln durch eine „elektiv" absorbierende Blende, nämlich zusammengelegtes Staniolpapier soweit abgeschwächt, dass sie am Kryptoskope eine ebenso grosse Fluorescenz hervorriefen, wie die schwächere Kapsel, also auf $^1/_3$ ihrer Intensität herabgesetzt waren. Auf das Chromoradiometer war ihre Wirkung aber eine geringere (6 H statt 12 H in 1 Stunde).

Dementsprechend war auch der biologische Effekt ein wesentlich schwächerer.

Bestrahlungen unter $^1/_4$ Stunde hatten weder mikroskopisch noch makroskopisch irgend eine Veränderung zur Folge. Expositionen von etwa 15—20 Minuten brachten nach 16—20 Tagen eine nur mikroskopisch nachweisbare, vorwiegend capilläre Hyperämie mit geringfügiger Leukocyteninfiltration hervor, die aber etwa 1 cm tief in das Corium reichte. Dabei blieb die Epidermis und die Behaarung unverändert. Erst halbstündige Bestrahlungen führten nach 3 Wochen zu einem sichtbaren Erytheme mit Haarausfall. Mikroskopisch war schon in der 2. Woche eine lokale Leukocytose und Hyperämie nachweisbar, in der 3. kam es zur Entzündung und partiellen zelligen Degeneration der Haarbälge, ferner zu geringfügigen Veränderungen am Protoplasma und an den Kernen des Reteepithels. Das Haarwachstum schien gefördert zu werden.

Bei einer Steigerung der Belichtungsdauer bis zu 1 Stunde kamen dieselben Erscheinungen in immer zunehmender Stärke und mit abnehmender Latenz zum Vorschein. Das Endothel der Gefässe zeigte minde-

stens ebenso beträchtliche Veränderungen, wie die Reteepithelien und die Haarbälge. Nach 1stündigen Bestrahlungen trat bereits völlige Depilation und deutliche Schwellung und Schuppung der Epidermis auf. Das Corium war noch etwas reichlicher von Leukocyten durchsetzt, auch Diapedese von roten Blutkörperchen wurde beobachtet.

$1^1/_2$—2stündige Expositionen führten nach 1 Woche zu Degenerationen in der Epidermis und im Corium bis zu mindestens 1 cm Tiefe mit vielen Hämorrhagien. In der 2. Woche kam es zur Blasenbildung und Ulceration der Epidermis mit centraler Nekrose. Die Heilung dauerte ca. 8 Wochen gegen 6 Wochen nach gleich langer Belichtung mit der schwächeren Kapsel, obwohl die Höhe der Gesamtreaktion eine geringere war. Nach 4- und mehrstündiger Bestrahlung kam es zu tief in das Corium hinein reichenden Mortifikationen, denen aber immer erst ein mehrtägiges Stadium schwerer Degeneration vorausging, so dass die Nekrose stets langsamer auftrat, aber auch tiefer griff, als bei den Versuchen mit der schwächeren Kapsel (bis $1^1/_4$ cm). Das Zugrundegehen des Gewebes erfolgte mehr parallel dem Füllungsgrade der Gefässe.

Die Heilungsdauer war auffallend verlängert; dabei fand nach den 1—4tägigen Bestrahlungen auch ein Weiterschreiten des Processes auf die Umgebung statt, sowohl nach der Tiefe, wie nach der Seite hin. Die Narben waren stark eingezogen und atrophisch.

Aus diesen Experimenten geht hervor, dass durch Staniol partiell abgeblendete Radiumstrahlen im Verhältnisse zu anderen, welche nach dem Ergebnisse der Fluorescenzmessung gleich stark und nicht künstlich geschwächt sind, folgenden Effekt haben:

1) Die Gesamtwirkung, namentlich der kurzen Expositionen, wird herabgesetzt (die Chromoradiometermessung entsprach also dem biologischen Effekte mehr als die Fluorescenzbestimmung).

2) Die Differenzen in der Empfindlichkeit der verschiedenen Gewebe nehmen ab; die Strahlung wirkt somit weniger „elektiv".

3) Die Tiefenwirkung nimmt zu.

4) Die Heilungsdauer steigt.

Das Auftreten dieser Unterschiede wird verständlich, wenn wir in Betracht ziehen, dass durch die Einschaltung von Staniol die wenig durchdringenden Strahlenarten zurückgehalten, die penetrationsfähigeren, aber eben deshalb biologisch weniger wirksamen, durchgelassen werden.

Hierdurch ist es erklärlich, dass die Tiefenwirkung ebenso gross ist, wie bei den starken Kapseln, der Gesamteffekt hingegen hinter den „nicht elektiv" geschwächten beträchtlich zurückbleibt.

Merkwürdiger ist die Thatsache, dass die Empfindlichkeitsdifferenz, welche die Gewebe sonst auszeichnet, hier beträchtlich reduciert ist. Die Gefässe des Coriums werden im selben Masse und ebenso rasch verändert, wie die Epidermis. Das Bindegewebe bleibt nur wenig hinter ihnen zurück.

Es erhebt sich die Frage, ob hierin eine bedeutsame qualitative Verschiedenheit der Wirkung zu sehen ist, oder ob sich das Bild ohne Annahme einer solchen deuten lässt. Mir scheint letzteres der Fall zu sein, indem die ja auch bei den früher beschriebenen Bestrahlungsarten als der empfindlichste Teil des Coriums erkannten Gefässendothelien, welche bei der Abblendung durch Staniol infolge des Vorwiegens penetrationsfähiger Strahlen einen relativ grossen Procentsatz derselben erhalten, besonders früh und intensiv angegriffen werden. Die hierdurch entstehenden Ernährunsstörungen fördern speciell den Zerfall des Coriums, aber auch die Epidermis dürfte wohl auf diesem Wege nicht unbeträchtlich beeinflusst werden.

Diese Beobachtungen glaube ich noch deswegen hervorheben zu müssen, weil ja die Frage, inwieweit die Strahlen überhaupt durch primäre Läsion der Gefässe, oder der Gewebszellen selbst wirken, von den einzelnen Untersuchern in verschiedener Weise beantwortet wurde. Es scheint, dass, wie so oft im Streite, unter gewissen Bedingungen beide Teile im Rechte sind. Während einerseits bei schwachen und nicht besonders veränderten Radiumstrahlen unzweifelhaft eine direkte Läsion der empfindlichen Gewebsarten nachgewiesen werden kann, tritt nach Filtration der weniger penetrationsfähigen Strahlen der Einfluss der Ernährungsstörungen infolge Schädigung der Gefässintima sehr in den Vordergrund, freilich niemals als alleinige Ursache des ganzen Krankheitsprocesses.

Was die gegenüber den nicht elektiv geschwächten Strahlenwirkungen vermehrte Heilungsdauer anbelangt, so scheint sie mir vor allem auf der gesteigerten Tiefenwirkung und auf einer stärkeren Läsion der weiteren Umgebung durch die penetrationsfähigeren Strahlen zu beruhen. Diese Beobachtung stimmt auch mit den Befunden bei den Verbrennungen mit Röntgenstrahlen überein, bei denen ebenfalls die penetrationsfähigeren Strahlen der harten Röhren im Allgemeinen nicht so leicht Ulcerationen hervorrufen, wie die leicht absorbierbaren der weichen Lampen, während dagegen die von letzteren verursachten Zerstörungen rascher heilen.

Ich möchte nun erwähnen, dass ich nach Abschluss dieser Versuche Gelegenheit hatte, eine kräftige 10 H. in 15 Min. leistende Kapsel zu erproben, deren Wirkung von jener der früher geschilderten, obwohl bei allen die gleiche Strahlungsintensität vorhanden war, nicht unbeträchtlich abwich. Ich habe schon zu Beginn der Arbeit auf diese Beobachtung hingewiesen. Es steht mir keine umfangreiche Versuchsreihe zur Verfügung; ich konnte vielmehr nur einige der wichtigsten Bestrahlungszeiten vergleichen. Die Ergebnisse waren jedoch übereinstimmend folgende: Lebhafte Leukocytose und Hyperämie, die sehr bald nach der Belichtung auftraten, nach verhältnismässig kurzer Latenz ziemlich gleichzeitige Degeneration der Gefässe und der Epidermis mit Haarausfall, vom Reteepithel auf das Corium übergreifende schwere Degeneration, eventuell bis zur Nekrose steigend, Tiefenwirkung bis ca. $1^1/_2$ cm, langsamere Heilung als nach gleichlanger Applikation der anderen gleich starken Kapseln.

Nach den vorausgegangenen Experimenten glaube ich zu der Annahme berechtigt zu sein, dass die Strahlung dieser Kapsel einen grösseren Procentsatz an penetrationsfähigen Strahlen besitzt.

Dies wurde auch insoferne bestätigt, als der Effekt nach Abschwächung durch Staniol auf $^1/_3$ der Intensität erheblich kräftiger, im Uebrigen jedoch nicht anders ausfiel, als bei den übrigen gleich starken Kapseln nach derselben Art der Abblendung.

Diese Beobachtungen lehren, dass es für keinen Fall angeht, die mit einem Radiumpräparate von bestimmter Quantität und Qualität der Strahlung gewonnenen Resultate ohne Weiteres zu verallgemeinern. Die biologische Wirkung ist vielmehr auf das Innigste mit der Beschaffenheit der Strahlen verknüpft, deren Mannigfaltigkeit es uns unmöglich macht, einen einfachen Verlaufstypus für die Wirkung der Radiumstrahlung aufzustellen und uns zwingt, den Einfluss der einzelnen Strahlensorten und ihrer verschiedenen Kombinationen gesondert zu studieren.

D. Wirkung der fraktionierten Bestrahlung.

Bei der praktischen, therapeutischen Verwertung des Radiums wurde die Erfahrung gemacht, dass mehrere kürzere, in gewissen Intervallen wiederholte Bestrahlungen eine andere Wirkung äussern, als eine einzige kontinuierliche, welche so lange dauert, wie die

mehrfachen Expositionen zusammen genommen [1]). Es schien mir nun wünschenswert zu sein, festzustellen, ob sich zwischen der Dauer und Intensität der Einzelbestrahlung sowie den Intervallen einerseits und der Art und Höhe der Reaktion andererseits eine bestimmte Beziehung finden lässt, mit anderen Worten, ob es eine einfache Gesetzmässigkeit für die Summation der Wirkung bei fraktionierter Bestrahlung giebt. Bei der geradezu unendlichen Variationsmöglichkeit der Versuchsbedingungen konnten natürlich nur einige der einfachsten Specialfälle herausgegriffen werden, welche aber womöglich die Grundtypen der denkbaren Modifikationen repräsentieren sollten.

Dementsprechend wurden folgende Fragestellungen gewählt:

1) Wie beeinflusst eine 2. Bestrahlung den Effekt der ersten bei steigendem Intervalle und gleicher Expositionsdauer, sowie gleicher Intensität der Kapsel?

2) Aendern sich diese Beziehungen bei einer schwächeren Strahlenquelle oder bei Ungleichheit der Belichtungszeit?

3) Wie wirkt eine öftere Wiederholung der Bestrahlung in gleichen Intervallen, bei gleicher Kapselstärke und Expositionsdauer?

Bei den Untersuchungen über den Einfluss der Intervallgrösse auf die Summation zweier gleichartiger Bestrahlungen wurde in der Weise vorgegangen, dass mit kurzen Expositionszeiten und kleinen Zwischenpausen begonnen und festgestellt wurde, wie gross letztere werden können, bis die Summation eine inkomplete wird, d. h. bis die wiederholte Bestrahlung deutlich anders wirkt, als eine einzige kontinuierliche von derselben Dauer, wie beide zusammen; dann wurden die Intervalle stets um 1 Tag vergrössert. Vor allem wurde darauf geachtet, wie die zwei Belichtungen in den verschiedenen Stadien — der nach der ersten folgenden Reaktion zu wirken vermag.

Die Ergebnisse waren folgende:

Die Wiederholung einer 2 Minuten langen Bestrahlung führte, wenn sie in Intervallen bis zu $^1/_2$ Stunde vorgenommen wurde, zu demselben Effekte, wie eine 4 Minuten dauernde, d. h. zum schwächsten Grade makroskopischer Reaktion nach ca. 3 Wochen.

Eine Steigerung des Intervalles hatte das Ausbleiben jeder äusserlich sichtbaren Veränderung zur Folge. Einige mikroskopische Untersuchungen lehrten, dass dennoch eine lokale entzündliche

1) Cf. Strassmann, Arch. f. Dermatologie. Bd. 71. H. 2. 1904.

Reizung vorhanden war. Nach grösseren (mehrtägigen) Zwischenpausen trat aber die Leukocyteninfiltration und Hyperämie nur sehr schwach auf. 4 Minuten lange Belichtungen in weniger als zweistündigen Pausen wiederholt, summierten sich vollständig und ergaben dieselbe Wirkung, wie eine 8 Minuten dauernde Bestrahlung. Auch hier hatte eine Vergrösserung der Zwischenpausen eine allmähliche Abnahme der Gesamtreaktion zur Folge, vor allem der entzündlichen Reizung, weniger der Degeneration des Epithels. Wurden die Intervalle auf 4—6 Tage vermehrt, so war der Gesamteffekt nicht viel intensiver, als nach einmaliger 4 Minuten andauernder Belichtung, doch hielten die Veränderungen fast doppelt so lange an. Zweifelsohne war die Wirkung der zweiten Bestrahlungen, weil sie bedeutend später vorgenommen worden waren, hier infolge ihrer eigenen (makroskopischen) Latenzzeit beträchtlich verzögert; letztere war also für die zwei Bestrahlungen wohl herabgesetzt, aber nicht aufgehoben.

Zweimalige Wiederholung von 8 Minuten dauernden Belichtungen summierten sich nach Intervallen bis zu ca. 8 Stunden vollkommen, darüber hinaus aber hatten die Pausen ebenfalls eine Verminderung der Gesamtreaktion zur Folge, was namentlich bei mehrtägiger Distanz der einzelnen Expositionen zu einer geringeren Entzündung und zu einem milderen und verlangsamten Verlaufe, insbesondere der epidermalen Degeneration führte.

Derselbe Versuch wurde noch mit Bestrahlungen von 16, 30 und 60 Minuten, 2, 4 und 8 Stunden sowie 1 und 2 Tage Dauer angestellt.

Belichtungen bis zu einer Stunde summierten sich nur dann vollkommen, wenn sie innerhalb von Tagesfrist erfolgten; stiegen die Intervalle über ca. $^1/_3$ der Latenzzeit für die erste Bestrahlung, so war die Verstärkung der Wirkung nicht nur eine schwächere, sondern auch eine allmähliche, postponierte.

Die zweimalige Wiederholung mehrstündiger Belichtungen ergab eine vollwertige Gesamtreaktion auch nur dann, wenn die Bestrahlungen an zwei unmittelbar aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommen wurden. Bei Anwendung grösserer als 1tägiger Intervalle brachte die zweite Exposition keine sofortige, sondern eine binnen 48 Stunden allmählich zunehmende Verstärkung hervor.

Eintägige Bestrahlungen vertrugen ebenfalls nur 24stündige Intervalle ohne Verlust am Gesamteffekt. Nach 2tägigen Pausen

merkte man schon einen protrahierteren Verlauf der entstehenden Verbrennung, wenn sie auch an Umfang und Tiefe der Nekrose schliesslich die 48stündigen Belichtungen erreichten; dafür blieb im weiteren Verlaufe das sekundäre Umsichgreifen des Processes an der Oberfläche vermindert, freilich ohne dass die Heilungsdauer merklich verkürzt worden wäre. Eine qualitative Differenz zwischen der fraktionierten und kontinuierlichen Bestrahlung konnte dabei nicht beobachtet werden.

Wurde das Intervall so gross gewählt, dass die Reaktion auf die erste Bestrahlung schon im Abklingen war, so fiel die Verstärkung beträchtlich geringer aus. Es kam zu kleineren Nekrosen, die auch flacher waren und rascher heilten.

Ebenso war die Wirkung der 2. Bestrahlung im Stadium der Benarbung nach kürzeren (1, 2 und 4stündigen) Expositionen im Verhältnisse zu dem Effekte, den die Wiederholung der Belichtung während der Latenzperiode der ersten Exposition hatte, entschieden vermindert.

Auf Grund dieser Beobachtungen müssen wir sagen, dass die volle Summation der Wirkung nach kurzen Bestrahlungen nur nach einem relativ kleineren Zeitraum möglich ist, der zur Länge der Latenzzeit zwar keineswegs genau, aber doch ungefähr im umgekehrten Verhältnisse steht. Nach langen Bestrahlungen beträgt die grösste Pause, welche die volle Kumulation der Wirkung nicht hindert, im Allgemeinen einen Tag.

Die Latenzzeit der 2. Bestrahlung ist verkürzt, aber doch insoferne nachweisbar, als bei relativ langen Intervallen die Verstärkung des Effektes der 1. Belichtung durch die 2. eine allmähliche, postponierte ist.

Die Steigerung der Wirkung betrifft mehr die empfindlichen, weniger die resistenten Gewebsarten und die entzündlichen Erscheinungen. Daraus erklärt sich die mildere und elektivere Wirkung der fraktionierten Bestrahlungen bei der therapeutischen Verwendung des Radiums.

Die Ursache dieses Verhaltens dürfte wohl darin zu suchen sein, dass sich einerseits in den resistenten Zellen die Wirkung der

Strahlen weniger gut kumuliert, wie wir dies schon bei der Anwendung schwächerer Strahlenquellen gesehen haben, während andererseits das sofort beginnende Reparationsbestreben, die Erholung von dem gesetzten „aktinischen" Trauma eine raschere ist als bei den empfindlichen Gewebselementen. Das verminderte Auftreten von Entzündungserscheinungen dürfte im Sinne der Kienböck'schen Theorie auf einer geringeren Abstossung toxischer Zerfallsprodukte durch die Zellen beruhen, speciell dort, wo die Verstärkung eine mehr allmähliche ist.

Die schwächere Kapsel, welche $^1/_3$ der Intensität besass, wurde zu einigen parallelen Versuchen benützt.

Bestrahlungen von 6 Minuten Dauer gaben, wenn sie innerhalb von 3 Stunden wiederholt wurden, volle Summation, d. h. die minimalste makroskopische Reaktion. Eine Vergrösserung der Intervalle über dieses Mass hatte keinen sichtbaren Effekt mehr zur Folge; mikroskopisch eine schwache Degeneration der Epidermis.

Bei 12 Minuten langen Expositionen konnte die Zwischenzeit schon auf 12 Stunden gesteigert werden, ohne dass ein Abfall der Wirkung zu konstatieren war, ja bei halbstündigen Expositionen erfolgte selbst nach ca. 24stündigen Intervallen eine ziemlich vollständige Summation. Das Absinken der Additionsfähigkeit bei Verlängerung der Pausen geschah langsamer, als bei Verwendung der stärkeren Kapseln, der qualitative Unterschied gegen den Effekt der kontinuierlichen Bestrahlung war ebenfalls geringer (keine auffällige Vermehrung der elektiven resp. Verminderung der entzündungserregenden Wirkung).

Längere Bestrahlungszeiten wurden nicht geprüft, da dies kein besonderes Interesse gehabt hätte. Schon aus den beschriebenen Experimenten geht zur Genüge hervor, dass die Summation nach langen schwachen Bestrahlungen eine vollkommenere ist, als nach kurzen, intensiven, was übrigens auch nach langen, kräftigen Belichtungen zu bemerken war. Die Verlängerung der Exposition begünstigt also die Kumulierung der Wirkung wiederholter Bestrahlungen mehr, als die Verstärkung der Intensität.

Die Unterschiede zwischen fraktionierter und kontinuierlicher Exposition sind bei Verwendung starker Strahlenquellen mehr ausge-

prägt, als bei jener von schwächeren.

Einige Versuche beschäftigten sich auch mit der Frage, ob es bei der Kumulation verschieden langer Bestrahlungen gleichgültig ist, ob die längere vorausgeschickt wird, oder die kürzere.

So wurden an einem Tiere an 4 Stellen Belichtungen von 12 Minuten Dauer mit einer starken Kapsel vorgenommen, dann an der 1. nach einem Tag, an der 2. nach zwei, an der 3. nach vier und an der 4. nach sechs Tagen je eine 24 Minuten lange Bestrahlung nachgeschickt. Dasselbe Experiment wurde in umgekehrter Reihenfolge mit vorhergehender Bestrahlung von 24 und nachfolgender von 12 Minuten wiederholt. Ferner wurden beide Versuchsreihen mit Belichtungszeiten von 15, resp. 60 Minuten ausgeführt.

Das Ergebnis war in beiden Fällen ein ähnliches.

Wurde die kürzere Bestrahlungszeit vorausgeschickt und das Intervall kurz (1—2 Tage) gewählt, so kam es ungefähr nach der für die stärkere Dosis typischen Latenzzeit zu einer im Ganzen etwas verminderten Summationswirkung ohne besondere Eigentümlichkeiten. Wenn aber die Zwischenzeit auf 4—6 Tage vermehrt wurde, sodass schon ein beträchtlicher Teil der Latenzzeit für die erste Bestrahlung verstrichen war, so zeigte sich (nach der 24 Minuten langen Exposition am 10. Tage, nach der 1 stündigen am 7. Tage) eine rasche Degeneration der Epidermis und ihrer epithelialen Anhangsgebilde unter relativ milden Entzündungserscheinungen des Coriums. Die Heilungsdauer war kürzer als nach 36 resp. 75 Minuten langen kontinuierlichen Bestrahlungen. Wurde dagegen zuerst die längere Bestrahlung vorgenommen und die kürzere nachgeschickt, so war von dem Einflusse der letzteren eigentlich nur wenig zu sehen. Selbst die 12 Minuten dauernde Belichtung steigerte den Effekt der 24 Minuten langen, obwohl hier nur eine Differenz von 1 : 2 vorliegt, recht unwesentlich.

Daraus geht hervor, dass es praktischer ist, mit kürzeren Bestrahlungen zu beginnen und nach Intervallen, die einen beträchtlichen Teil (30—50%) der Latenzzeit betragen, stärkere nachfolgen zu lassen, wenn man elektive, aber doch kräftige Wirkungen erzielen will. Diese Methode scheint insoferne etwas günstiger zu sein, als die fraktionierte Bestrahlung mit gleich grossen Dosen, als man rascher zum Ziele kommt, ohne weniger schonend zu sein. Das Gewebe verträgt nach vorheriger schwacher Bestrahlung die intensivere besser. Bei umgekehrter Versuchsanordnung ist keinerlei Vorteil zu bemerken.

Eine Reihe von Experimenten hatte die Frage der Kumula-

tion mehrfacher gleich langer Bestrahlungen in gleichen Intervallen zum Gegenstande.

1 Minute andauernde Belichtungen täglich 10—12mal in 1stündigen Pausen wiederholt, hatten, wenn sie nur 1—2 Tage hindurch vorgenommen wurden, keinen makroskopisch wahrnehmbaren Effekt zur Folge, mikroskopisch nur eine geringe Leukocyteninfiltration mit kapillärer Hyperämie. 3—6 Tage hindurch fortgesetzt brachten sie nach 10—16tägiger Latenzzeit eine schwache Rötung mit Schwellung und Schuppung der Epidermis sowie Verstärkung des Haarwachstums hervor. Mikroskopisch war besonders die Wucherung der Epidermis auffällig, die wohl hiebei den stärksten Grad erreichte, der überhaupt von mir mit Radiumbestrahlung erzielt wurde.

Eine ähnliche Wirkung hatten auch 2 Minuten lange Bestrahlungen, wenn sie täglich 10—12mal in 1stündigen Pausen an 2—3 Tagen vorgenommen wurden, während eine Fortsetzung des Versuches durch 4—6 Tage hiebei schon zu Haarausfall, eventuell auch Blasenbildung und Ulceration der Epidermis führte, wobei jedoch auch hier noch die Wucherung im Vordergrunde stand. Die Längenzunahme der beim Kaninchen übrigens sehr spärlichen und flachen Epithelzapfen zwischen den Coriumpapillen war weniger ausgesprochen, als die Vermehrung der Schichtenzahl des Reteepithels, das sich mindestens auf das 5—6fache verdickte. Namentlich nach den 6 Tage hindurch wiederholten minutenlangen Bestrahlungen waren die Zellen und ihre Kerne relativ gross, letztere bläschenförmig, in ihrer Struktur meist kaum verändert, nur hie und da kleine Vakuolen enthaltend. Vereinzelte Zellteilungsfiguren waren asymmetrisch, auch schienen amitotische Processe mitzuspielen. Im Allgemeinen war aber der progressive Charakter der Veränderung (das Vorwiegen der Vermehrungsüber die Zerfallstendenz) deutlich erkennbar.

Wurden die Pausen bei den 1 Minute währenden Belichtungen auf $^1/_2$ Stunde herabgesetzt, so gab es bei 10maliger Wiederholung pro die und Fortsetzung durch 4—5 Tage bereits starke epidermale Degenerationserscheinungen mit Blasenbildung, bei 20maliger Wiederholung genügten ebenfalls im Ganzen ca. 40 Belichtungen hiezu. Was also bei einstündigen Pausen selbst nach 60facher Wiederholung nicht erreicht wurde, kam bei halbstündigen schon nach der 40fachen zu Stande.

Versuche mit nur täglich 1—3 und 5maliger, aber durch Wochen fortgesetzter Bestrahlung wurden an einem andern Materiale vorgenommen und sollen später erörtert werden.

Mit 4 und 8 Minuten langen Bestrahlungen wurden nun Experimente angestellt, um die Frage zu entscheiden, ob sich bei öfterer Wiederholung der Belichtungen dieselben Maximalintervalle für die volle Summation ergeben, wie bei zweimaliger Exposition.

Es wurden 4 Minuten dauernde Belichtungen in 2stündigen Intervallen in einem Falle 5mal, in einem andern 8mal wiederholt, ebenso oft 8 Minuten währende Expositionen in 8stündigen Pausen. Es musste nun nach den Erfahrungen bei der 2maligen Repetition zu einer vollen Summation kommen. Dies traf auch zu; die Gesamtreaktion blieb hinter der Intensität des Effektes der entsprechenden kontinuierlichen Bestrahlung kaum zurück.

Als vorletzte Serie der Versuche über die Wirkung der fraktionierten Bestrahlung wurden Expositionen von gleicher Dauer in je 1- und 5tägigen Intervallen, ebenfalls je 2, 5 und 8mal wiederholt. Hierzu waren im Ganzen 12 verschiedene Experimente nötig. Während bei eintägigen Pausen die 5malige Repetition sich in gleichem Grade summierte, wie die nur 2malige, d. h. im selben Masse hinter einer entsprechend langen kontinuierlichen Belichtung in ihrer Wirkung zurückblieb, war bei der 8maligen schon ein gewisses Absinken der Additionsfähigkeit zu bemerken, namentlich bei den 8 Minuten langen Expositionen.

Bei 5tägigen Pausen war schon die 5malige Repetition relativ weniger wirksam, noch mehr die 8malige. Auch hier war die geringere Summation mit einer Erhöhung der elektiven Wirkung verbunden, d. h. die Epidermis litt unverhältnismässig mehr, als das Corium.

Aus den Versuchen geht hervor, dass die Intervallgrösse bei häufigen Belichtungen eine noch grössere Rolle spielt als bei nur 2maliger, was eben darauf beruht, dass bei längeren Pausen die Veränderung des Gewebes durch die vorhergehenden Belichtungen weiter gediehen und dieses demgemäss weniger für die folgenden empfänglich ist.

Zum Schlusse sei noch ein Experiment erwähnt, welches darin bestand, dass in grossen, 5tägigen Intervallen Bestrahlungen von steigender Dauer (8, 12, 16, 20, 30, 45 und 60 Minuten) vorgenommen wurden. Hiebei zeigte sich in schönster Weise, wie man

nach dieser Methode der progressiven Bestrahlung sehr energische, aber schonende (elektive) Effekte erzielen kann. Schon zur Zeit der 3. Bestrahlung war ein leichtes Erythem vorhanden, das allmählich von einer Blasenbildung, dann vom Zerfalle der Epidermis mit Haarausfall gefolgt war und zu flachen Nekrosen führte, die sich verhältnismässig rasch abstiessen, so dass die Heilung nicht unbeträchtlich beschleunigt war. Die Wiederholung dieses Versuches ergab dasselbe Resultat und ermöglichte durch eine Probeexcision auf der Höhe der Reaktion (5 Tage nach der letzten Bestrahlung), auch ein mikroskopisches Bild der Veränderungen zu gewinnen. Dasselbe zeigte eine komplete Nekrose aller Teile der Epidermis, mit Haarbälgen und Drüsen, sowie der unmittelbar benachbarten Anteile des Bindegewebes, darunter nur mässige entzündliche Infiltration und Hyperämie des Coriums mit geringen Degenerationserscheinungen. Am Rande des nekrotischen Bezirkes waren bereits starke epitheliale Wucherungen der Epidermis sichtbar.

Wenn man bedenkt, welche tiefgreifenden diffussen Zerstörungen eine mehr als 3stündige kontinuierliche Bestrahlung — dies ist die Summe der hier angewandten Expositionszeiten — hervorgerufen hätte, so muss der Unterschied als ein sehr bedeutender bezeichnet werden. Die Heilungsdauer betrug dementsprechend kaum 6 gegen 10 Wochen nach der kontinuierlichen Bestrahlung!

Ueberblicken wir die Gesamtheit der im Vorstehenden referierten Experimente, so kommen wir zu dem Resultate, dass nur unter ganz besonderen Bedingungen die Stärke der Reaktion der Strahlenmenge, welche dem Gewebe zugeführt wurde, direkt parallel geht, und dass sowohl die Dauer, wie die Intensität der Exposition, ferner die Qualität der Strahlen, endlich der Kontinuitätsgrad der Belichtung von wesentlichem Einflusse auf die Wirkung sind. Was speciell die Elektivität der letzteren anbelangt, die uns aus praktischen Gründen am meisten interessiert, so lässt sich ganz allgemein sagen, dass sie im umgekehrten Verhältnisse zur Intensität der Bestrahlung und im geraden zur Grösse der in dieselbe eingefügten Ruhepausen steht, dass aber diese Intervalle, wenn man unnötige Verluste am Gesamteffekte vermeiden will, nicht länger gewählt werden dürfen, als etwa der halben Latenzzeit der

vorhergehenden Exposition entspricht, ferner dass es sich aus demselben Grunde empfiehlt, die späteren Bestrahlungen in Bezug auf Dauer resp. Intensität allmählich zu steigern.

E. Einfluss der Grösse der strahlenden Fläche.

Wir haben bisher nur solche Wirkungen berücksichtigt, die von einer strahlenden Fläche ausgingen, welche die Form und Grösse eines Kreises von 5 mm Durchmesser hatte. Es war nun interessant, zu eruieren, inwieferne der Umfang derselben den Effekt beeinflusste. Eine Strahlung, die von einer ausgedehnteren Fläche ausgeht, hatte ich nicht zur Verfügung, so musste ich mich begnügen, die Wirkung der Einschränkung des strahlenden Feldes zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde in ein ca. 2 mm dickes Bleiplättchen, durch welches wohl nur die γ-strahlen des Radiums passieren konnten ein ungefähr 2 mm breites Loch gebohrt, wodurch der Strahlenkegel auf ein Sechstel seines Umfanges (4 : 25) herabgesetzt wurde.

Die Bestrahlung wurde halbstündig, 1, 4 und 12 Stunden lang vorgenommen. Es ergab sich nun, dass nicht nur die Flächenausdehnung der Wirkung auf die Haut dementsprechend eine 6mal geringere war, sondern dass auch die Stärke der Reaktion beträchtlich abnahm, indem letztere nach halb- resp. einstündigen Belichtungen kaum intensiver war, als sonst nach 20 resp. 40 Minuten dauernden. Nach den längeren Expositionen zeigte sich eine ebenfalls deutliche Herabsetzung des Wirkungsgrades. Jedenfalls erwies sich die Grösse der strahlenden Fläche als nicht belanglos für die Intensität der Reaktion des Gewebes, so dass man also, wenigstens innerhalb gewisser Grenzen mit breiteren Strahlenkegeln stärkere Wirkungen erzielen kann, als mit schmalen. Dies kommt eben daher, dass die erkrankte Gewebspartie auf die Umgebung einen schädigenden Einfluss ausübt, weshalb die Centren der Degenerationsherde stets die stärkste Veränderung aufweisen und bei grösserer Ausdehnung des Processes auch schwerer geschädigt werden.

F. Gegenseitige Beeinflussung der bestrahlten Stellen.

In Uebereinstimmung mit den eben erwähnten Beobachtungen stehen auch die Ergebnisse anderer Experimente, welche den Ein-

fluss der Distanz auf das Verhalten benachbarter, bestrahlter Bezirke auf die Art der Reaktion gegen die Belichtung zum Gegenstand hatten. Eine kräftige Kapsel wurde bei 4 Tieren je zweimal unmittelbar hintereinander an nahe beisammen gelegenen Stellen appliciert. Die Distanz der Ränder der bestrahlten Flächen, welche genau eingezeichnet wurden, betrug einmal $^1/_2$ cm, das zweitemal 1 cm, das drittemal 2 cm und endlich einmal 4 cm. Jedesmal wurde 6 Stunden lang exponiert. Während bei einem Abstande von 2—4 cm irgend eine gegenseitige Beeinflussung in Bezug auf Form oder Verlauf des Effektes nicht zu sehen war, konnte man bei einer Entfernung von nur $^1/_2$—1 cm deutlich konstatieren, dass die Wirkung an den einander zugewandten Seiten der Erkrankungsherde weiterschritt, als an den anderen, dass also dort die Schädigung stärker war als an den übrigen Randpartien. Bei Distanz von nur $^1/_2$ cm kam es sogar zur Konfluenz der Verbrennungsnekrosen, welche Bisquitform annahmen.

Es ist hierdurch jedoch keineswegs der experimentelle Nachweis erbracht, dass das radiogen zerfallende Gewebe die Umgebung beeinflusst, es könnte vielmehr das Fortschreiten so erklärt werden, dass sich die Strahlenkegel in der Tiefe kreuzen und durch die Summation ihrer Wirkung die Verbreitung der Reaktion herbeiführen.

G. Einfluss der Verlagerung des Gewebes auf den Effekt.

Das sekundäre Weiterschreiten des Zerstörungsprocesses im Gewebe konnte jedoch, wie ich schon im Centralblatt für Chirurgie Nr. 43, 1904 berichtete, durch einen ganz anderen, instruktiven Versuch demonstriert und gleichzeitig die ebenerwähnte Unsicherheit der Deutung dieses Phänomens behoben werden.

Verzieht man die Haut durch Heftpflasterstreifen, was beim Kaninchen am Rücken leicht um 3—4 cm möglich ist, lässt die Kapsel längere Zeit — etwa 16—20 Stunden — hindurch an einem Punkte einwirken und stellt dann die alten Lagenverhältnisse wieder her, so kommt die bestrahlte Epidermisstelle über eine unbestrahlte Partie des Unterhautzellgewebes zu liegen und die bestrahlte des letzteren unter eine unbeeinflusste Epitheldecke.

Es zeigt sich nun, dass die Epidermis über der bestrahlten Unterhautzellgewebsgegend sich all-

mählich, event. bis zur Nekrose verändert. Von der bestrahlten Epidermisstelle greift hingegen der Process auf das Unterhautzellgewebe nicht über, indem er augenscheinlich in dem resistenteren Binde- und Muskelgewebe zu grossen Widerstand findet. Das Wichtige an diesen Beobachtungen ist die Thatsache, dass hier das Umsichgreifen des Processes in ein Gebiet erfolgte, welches unter keinen Umständen, weder an Gefässen noch an Zellen irgendwie von der Strahlung geschädigt sein konnte, während in allen bisher beschriebenen Fällen nicht absolut sicher auszuschliessen war, dass nicht doch z. B. eine histologisch nicht nachweisbare Läsion der tieferen Gefässe mitspielte, oder auch der Einfluss seitlich aus der Kapsel austretender Strahlen. Nach dem Ausschlusse dieser Fehlerquelle darf man erst mit voller Berechtigung annehmen, dass die direkte schädigende Wirkung des radiogen zerfallenden Gewebes auf die Umgebung die Progression des Processes veranlassen kann.

Es sei noch hervorgehoben, dass die Epidermis stets nur über der centralen Partie des erkrankten Gebietes der Subcutis sich veränderte und dass das erste Symptom eine Rötung, das zweite der Haarausfall war.

Durch Verziehung der Haut während der Bestrahlung konnte noch etwas anderes gezeigt werden. Es fiel nämlich auf, dass die Erytheme, sowie besonders die Nekrosen nicht wie sonst kreisrund waren, sondern oval, wobei die längere Achse senkrecht zur Richtung der früheren Ausziehung gestellt war. Noch deutlicher trat dies hervor, wenn man eine Hautstelle durch zwei im entgegengesetzten Sinne spannende Heftpflasterstreifen kräftig auszerrte. Dann wurde die Differenz der Achsenlängen sehr beträchtlich, indem der Umfang des Reaktionsgebietes doppelt so lang als breit ausfiel und zwar, wie sich konstatieren liess, deshalb, weil während der Auszerrung der Haut die Zahl der Gewebselemente auf die Raumeinheit in der Richtung der Dehnung vermindert, senkrecht zu derselben aber vermehrt wurde. Man konnte dies im mikroskopischen Präparate direkt kontrollieren. Auch in dieser Beobachtung ist ein neuer Beweis dafür zu erblicken, dass die Strahlung primär die einzelnen Zellen lädiert, nicht erst auf dem Umwege von Gefässschädigungen oder gar von Veränderungen der Nervenfunktion, wie Oudin vermutete.

2. Untersuchungen über die Wirkung der Radiumstrahlen auf verschiedene Objekte.

Die bisher beschriebenen Experimente bezogen sich ausschliesslich auf die Rückenhaut brauner, mittelkräftiger Kaninchen, also auf ein möglichst gleichartig beschaffenes Testobjekt.

Es war aber auch wünschenswert, die Abhängigkeit der Gewebsreaktion von der anatomischen Struktur und der Zusammensetzung aus verschiedenen Zellarten, speciell die Rolle, welche die Qualität der letzteren spielt, zu studieren.

Zu diesem Zwecke wurden Bestrahlungsversuche an verschiedenen anderen Hautstellen derselben (braunen) sowie anders gezeichneter (schwarzer und albinotischer) Kaninchen, an der Haut von Meerschweinchen und Hunden, gelegentlich der therapeutischen Erprobung des Radiums auch an jener des Menschen angestellt, ferner andere Organe und Gewebsarten, Muskulatur, Periost, Leber, Niere, Milz, Magen, sowie das Gehirn bei Kaninchen, Mamma und Hoden sowie endlich grosse Arterien und Venen (Femorales) von Hunden in das Bereich der Untersuchungen gezogen. Natürlich konnte bei jedem der genannten Objekte nur die Wirkung einzelner Bestrahlungsbedingungen geprüft werden, irgend welche Aufschlüsse über den Einfluss einer Variation derselben zu gewinnen, war aus äusseren Gründen nur bei den an der Haut vorgenommenen Experimenten, und auch hier nur stichprobenweise möglich. Im Hinblicke auf die Absicht, in der diese Versuche geplant wurden, und welche aus den einleitenden Worten, die ich der Abhandlung vorausgeschickt habe, wohl zur Genüge hervorgeht, sei die Darstellung der Resultate auch hier eine vergleichende; auf eine ausführlichere Beschreibung der histologischen Bilder darf wohl, soweit bereits genauere Angaben in der Litteratur vorliegen, verzichtet werden.

A. Versuche an der Haut.

Bei den zu allen bisher mitgeteilten Versuchen verwendeten braunen Kaninchen wurden meist auch an der Bauchhaut, an den Ohren, sowie an der Stirnhaut Bestrahlungen vorgenommen.

Die Tiere mussten, um die Kapsel an dem Bauche anlegen zu können, auf einem Kaninchenoperationstisch mit dem Rücken nach unten aufgeschnallt werden. Die Notwendigkeit dieser Procedur macht längere Versuche, wie sie am Rücken angestellt wurden, am Bauche für die Tiere sehr qualvoll. Die Zahl der langen Exposi-

tionen wurde daher auf ein Minimum eingeschränkt. Dagegen wurden mehrere Versuche mit fraktionierter Bestrahlung vorgenommen.

Das Ergebnis war folgendes:

Die Epidermis und deren epitheliale Anhangsgebilde sind am Bauche empfindlicher, als am Rücken, sie reagieren energischer auf die gleichen Strahlendosen, insbesondere ist der komplete Haarausfall leichter zu erreichen. Die tieferen Schichten dagegen sind resistenter, insbesondere die in der Subcutis liegenden reichlicheren Fettpolster, die geradezu einen Wall gegen die Wirkung der Strahlen zu bilden scheinen. Letztere rufen am Bauche selbst nach 16stündiger Belichtung, nach welcher am Rücken die Muskulatur von der Nekrose nicht nur freigelegt, sondern auch ergriffen wird, bloss im subkutanen Fettgewebe eine nachweisbare Veränderung (entzündliche Infiltration und Degeneration der Gewebszellen) hervor, und bewirken nur eine Verdickung der Fascie durch bindegewebige Wucherung, ohne sie zu zerstören. Die grössere Empfindlichkeit reicht soweit in die Tiefe, wie die Haarschäfte, die am Bauche zarter und spärlicher sind, als am Rücken.

Ihrem Schutze scheint die Epidermis des letzteren ihre etwas höhere Widerstandsfähigkeit zu verdanken, zumal man wie T h i e s dies bereits beschrieb, nach schwächeren Dosen oft genug sehen kann, dass die der Strahlenquelle abgewendete Seite der Haarschäfte — gewissermassen in ihrem Schatten wohlerhaltene Epithelien birgt, wenn sonst schon alle übrigen schwer degeneriert sind.

Die H a u t d e s K a n i n c h e n o h r e s ist noch empfindlicher; auch hier scheint man zum mindesten die wichtigste Ursache dieses Verhaltens in der weniger dichten und zarteren Behaarung suchen zu müssen. Das Corium reagiert verhältnismässig leicht und es ist offenbar die reichere Gefässversorgung, namentlich die grössere Zahl kleinerer Gefässchen, bei denen die Endothelien einen beträchtlichen Teil der Wand ausmachen und die infolge dessen auch rascher durch die Strahlung zerstört werden, von einiger Bedeutung. Ausserdem wäre zu bemerken, dass hier die Haut auch stärker gespannt und nicht abhebbar ist, was für den Ausgleich von Ernährungsstörungen weniger günstig sein dürfte. Eine Beziehung des Gehaltes an elastischen Fasern zur Empfindlichkeit ist mit Rücksicht auf die von T h i e s nachgewiesene, besondere Widerstandsfähigkeit dieser Gebilde gegen die Strahlenwirkung ebenfalls denkbar, doch konnte dieselbe nicht näher verfolgt werden, da specifische Elasticafärbungen nicht vorgenommen wurden. An den Kaninchenohren liess sich auch schön

demonstrieren, um wie viel die Epidermis empfindlicher ist, als die anderen Gewebsarten. Obwohl die Strahlen eine Knorpel- und 2 Bindegewebsschichten durchsetzen mussten, ehe sie die der Strahlenquelle abgewendete Epithelschichte (die Epidermis der Gegenseite) trafen, eilte letztere in ihrer Reaktion dem Corium stets voraus und ging eher, als dieses zu Grunde. Kam es an der Seite des Ohres, welche der Kapsel unmittelbar anliegt, in der Epidermis nur zur Blasenbildung, so verharrte das contralaterale Reteepithel im Zustande der Verdickung ohne Zerfallserscheinungen, doch traten sofort Quaddeln auf, wenn sich dicht unterhalb der Kapselöffnung Nekrosen bildeten. Kurzum: das der Strahlenquelle abgewendete Epidermisblatt blieb stets etwas hinter dem anderen in seinem Reaktionsgrade zurück, übertraf aber dennoch Corium und Knorpel an Empfindlichkeit.

Die Stirnhaut des Kaninchens stand in Bezug auf ihre Resistenz in der Mitte zwischen Rücken- und Ohrenhaut; dies entspricht sowohl dem Charakter ihrer Behaarung, wie auch dem Grade ihrer Spannung und Abhebbarkeit.

Bei der Bestrahlung der Ohren und der Stirne von Kaninchen konnte auch die Reaktion zweier anderer Gewebe auf die Radiumstrahlung beobachtet werden, nämlich des Knorpels und des Periostes. Ersterer ist noch weniger empfindlich, als Epidermis und Bindegewebe. Nach schwachen Dosen, die nur Erytheme und Epithelverdickungen, höchstens Blasenbildung hervorrufen, verändert er sich überhaupt nicht; wenn das Reteepithel aber nekrotisch wird und das Corium stärkere entzündliche Infiltration und Hyperämie, eventuell oberflächliche Mortifikation erkennen lässt, dann beginnt er sich zu verdicken. Die Zellen werden grösser, die Kerne quellen, es vermehrt sich auch die Schichtenzahl, anscheinend unter Wucherung des Perichondriums. Kommt es jedoch zu tiefergreifenden Ulcerationen, so schmilzt auch der Knorpel ein, indem die Zellen vakuolisiert werden und zerfallen, das Perichondrium erst an der den Strahlen zugewendeten, dann an der anderen Seite zu Grunde geht, und schliesslich schwindet die Gewebsstruktur, es resultiert eine blasse, schwer tingible gelatineartige Masse, die an beiden Enden alle Zwischenstufen des Zerfalles zeigt und von verdickten, lebensfähigen Knorpelrändern begrenzt wird. Nach mittleren Dosen (3—4stündigen Bestrahlungen) kam es anfangs zu partiellem Zerfalle, dann aber vom 5.—6. Tage an zu rapider Hyperregeneration mit beträchtlicher Verdickung. Meine diesbezüglichen

Beobachtungen stimmen mit den Beschreibungen von Thies so ziemlich überein.

Längere Bestrahlung der Ohren (evtl. schon 4—6stündige) kann nach Abstossung der Nekrosen zur vollständigen Durchlöcherung führen. Dann sind die meist kreisrunden narbigen Ränder beträchtlich verdickt, wozu vor allem die Knorpelschwellung beiträgt, wenn auch die Epidermis ebenfalls verbreitert erscheint. Selbst nach milderen Bestrahlungen, bei denen keine Perforation, sondern nur eine Ulceration an beiden Seiten des Ohres resultiert, ist die Narbe in der Regel vorgewölbt. Der äussere Anblick liesse vermuten, dass hier eine Keloidbildung vorliegt; am Querschnitte aber überzeugt man sich, dass hauptsächlich eine knotige Anschwellung der Knorpelscheibe vorhanden ist.

Bei dieser Gelegenheit soll auch ein anderer Versuch erwähnt werden, der sich gerade am Kaninchenohr infolge seiner Grösse und Biegsamkeit gut ausführen liess. Es handelt sich um die Wirkung des Radiums bei tangentialer Bestrahlung der Cutis. Zu diesem Zwecke wurden die Ohren mit Hilfe von Heftpflasterstreifen um eine ca. 2 cm dicke Holzrolle von kreisrundem Querschnitt (es war dies ein Holzgriff, wie man ihn zum Tragen der Packete verwendet) so herumgebogen, dass sie in querer Richtung halbkreisförmig gekrümmt waren. — Die Kapsel konnte nun leicht in der Weise befestigt werden, dass die Strahlung tangential die Höhe der Biegung bestrich. Dadurch entstand eine Verbrennung, welche die Form eines Trapezes hatte, dessen schmalste Seite in der Nähe der Kapsel lag. Die Intensität der Veränderungen nahm im Corium mit der Entfernung von der Kapsel ab; die Epidermis aber war nicht in der Nähe der letzteren am stärksten afficiert, sondern auf der Höhe der Biegung, wo die Strahlen die Epithelien parallel zu ihrer Basis getroffen und speciell die Palisadenzellen der untersten Schichte in grosser Zahl durchquert hatten. Gerade die Formverhältnisse der untersten, empfindlichsten Epithelschichte ist für die Deutung des scheinbar den sonstigen Erfahrungen, dass die Wirkung der Strahlung mit der Distanz abnimmt, widersprechenden Versuches von Wichtigkeit. Die Zellen werden infolge ihrer Cylinderform bei tangentialer Bestrahlung (senkrecht zur längeren Achse) von einem grösseren Kegel getroffen, als bei der gewöhnlichen Belichtung, die in der Richtung ihrer Längsachse erfolgt. Ob die Gefässe längs- oder quergetroffen waren, machte

keinen merklichen Unterschied.

An der Stirne der Kaninchen konnte der Einfluss des Radiums auf das Periost bequem verfolgt werden. Dasselbe erwies sich als ziemlich resistent, begann erst, wenn die Cutis schon stark ulceriert war, mit einer entzündlichen Schwellung unter Vermehrung der Schichtenzahl (Wucherung) zu reagieren, war aber, wenn es sich überhaupt verändert hatte, dann zu raschem Zerfalle geneigt, wodurch eine periostale Nekrose mit gewulsteten Rändern entstand. Die modificierte Partie der Knochenhaut wurde zwar seitlich ebenso wie der über ihr liegende Hautmuskelsequester langsam von dem überlebenden Gewebe getrennt, mit dem Knochen aber blieb sie abnorm lange im Zusammenhang, wodurch die Abstossung verzögert und die Heilung hinausgeschoben wurde. Radiumwunden, die bis auf den Knochen reichen, würden danach etwa die $1^1/_2$fache Heildauer benötigen.

Schliesslich wird der nekrotische Abschnitt des Periostes durch junges Bindegewebe vom Knochen abgehoben, und die Lücke nach und nach ausgefüllt, sogar bis in das Niveau der verdickten Ränder empor. Es resultiert dann eine knotige Schwellung, welche auch nach der vollendeten Epidermisierung durch die atrophische Hautmuskelnarbe hindurch fühlbar bleibt, später hart wird und verkalkt. Schliesslich trägt der Knochen an der betreffenden Stelle eine kleine, flache Exostose — das Analogon der knotigen Verdickungen, die der Knorpel nach der Radiumstrahlung bilden kann.

Wir haben noch einer Beobachtung zu gedenken, die an der Bauchhaut der Kaninchen wiederholt gemacht wurde. Dort fanden sich hie und da — ob als Residuen alter Entzündungsprocesse, oder als normale Bildungen konnte nicht festgestellt werden — gruppenweise angeordnete Anhäufungen erweiterter Lymphgefässe und lymphatischen Gewebes, letzteres in Form von Follikeln, die in die Subcutis, oder auch in die unteren Partien der Cutis eingelagert erschienen. An diesen Stellen zeigte sich die Haut insoferne empfindlicher, als diese Gebilde auf die Radiumbestrahlung sehr lebhaft reagierten, früh zerfielen und die Umgebung in Mitleidenschaft zogen. Daraus geht hervor, dass die Ausstattung eines Gewebes mit Lymphgefässen und lymphatischer Substanz einen Einfluss auf die Resistenz desselben besitzt, indem es dieselbe herabsetzt. Im Uebrigen war die Kaninchenhaut kein geeignetes Objekt, um den Einfluss der Lymphgefässe auf die Empfindlichkeit zu studieren.

Ausser an braunen Kaninchen wurden auch an ganz pigmentlosen weissen (albinotischen), sowie an schwarzen, aussergewöhnlich pigmentreichen Tieren Versuche angestellt, um die Bedeutung der Pigmentierung für die Widerstandsfähigkeit kennen zu lernen. Die albinotischen Kaninchen waren sowohl am Rücken, wie am Bauch und an der Stirne empfindlicher als die braunen, während die schwarzen sich etwas resistenter zeigten, als letztere. Die Differenzen bezogen sich aber — gegen Erwarten — nur auf die Epidermis, nicht auch auf das Corium, obwohl doch eigentlich zu vermuten gewesen wäre, dass an letzterem eine eventuelle Schutzwirkung des Pigmentes am ehesten hätte zum Ausdrucke kommen sollen.

Die Albinos zeigten eine etwa um 1/4 kürzere Latenzzeit und lebhaftere Reaktion des Rete Malpighii, gerade nach kurzen (bis zu 1 stündigen) Bestrahlungen und zwar hängt das raschere und deutlichere Sichtbarwerden der ersten Veränderungen damit zusammen, dass als eines der frühesten Symptome eine bräunliche Verfärbung der Haut eintritt, die von einer rasch um sich greifenden Pigmentierung der Epidermis herrührt, wie sie Grund [1]) als Folge der Einwirkung von Röntgen- oder Lichtstrahlen speciell auf pigmentarme Stellen der Kaninchenhaut beschrieben hat. Eine makroskopisch sichtbare Hyperämie tritt in der Regel erst nach der Pigmentierung auf. Diese breitet sich in der Peripherie aus, wenn sich später Schwellung, Schuppung, eventuell Blasenbildung und Nekrose hinzugesellen. Zum Unterschiede hiervon war, wie erwähnt, bei den braunen Kaninchen eine dunklere Färbung nur dann ausgesprochen, wenn bereits beträchtliche Veränderungen an der Epidermis vorhanden waren.

Bei den schwarzen Tieren war die Entfärbung der Haut eigentlich nur durch völlige Zerstörung des Rete Malpighii möglich, wobei dann die Narbe hell, pigmentlos erschien, doch trat nach einigen Wochen eine Neubildung von Pigment auf, aber nicht vom Rande her, und nur in der Epidermis (nicht im Corium), daher nicht durch Einwanderung, sondern offenbar durch autochthone Entstehung bedingt. Ein gewisses Nachdunkeln der weissen Narben fand übrigens auch bei braunen Kaninchen statt.

1) Grund, Beiträge zur Einwirkung von Sonnenlicht und Röntgenstrahlen auf die Haut des Kaninchens. Verhandl. des Kongresses für innere Medizin. 1905.

Es war kein Zweifel, dass von einer schützenden Kraft des Pigmentes den Radiumstrahlen gegenüber nur bei jenen Gewebsteilen gesprochen werden konnte, welche das Pigment enthielten, während die tieferen Schichten kaum merklich profitierten. Allerdings mag dies in unserem Specialfalle daher kommen, dass das Pigment gerade in den empfindlichsten Zellarten lag, an welchen Differenzen der Widerstandsfähigkeit am leichtesten zu erkennen sind.

Die Unterschiede der Resistenz zwischen Rücken- und Bauchhaut waren auch bei den albinotischen und pigmentreichen Tieren ähnliche, wie dies bei den braunen beschrieben wurde.

Auch an Meerschweinchen wurden Versuche über die Wirkung der Radiumstrahlen auf die Haut angestellt. Die vielschichtige breite Epidermis mit ihren grossen, scharfbegrenzten Zellen lässt diese Tiere geradezu als ein ideales Objekt für derartige Studien erscheinen. Leider ist es jedoch bei der Kleinheit der Meerschweinchen kaum durchführbar, so ausgedehnte Versuchsreihen vorzunehmen, wie dies an Kaninchen möglich ist, da man viel mehr Tiere benötigt, und nur sehr schwer ein genügend grosses Material von ganz gleichmässiger Beschaffenheit aufzutreiben ist. Es wurden daher nur am Rücken und an den Ohren die wichtigsten Bestrahlungszeiten in ihrer Wirkung verglichen, wobei sich zeigte, dass sowohl die Epidermis, wie das Corium der Meerschweinchen beträchtlich empfindlicher ist, als bei den Kaninchen. Die Latenzzeit war noch etwas kürzer, als bei den albinotischen Kaninchen, die Reaktionsfähigkeit der Epidermis ganz auffallend höher, indem für letztere schon die halbe Bestrahlungszeit ausreichte, um Nekrosen herbeizuführen. Weniger deutlich war die Differenz beim Corium, welches sich aber immerhin als etwa um $^1/_3$ weniger widerstandsfähig erwies. Die Tiefenwirkung war nicht wesentlich verschieden. Der Knorpel des Meerschweinchenohres reagierte weniger stark mit Verdickung, leichter mit Zerfall. Wie am Kaninchenohre war auch hier die Epidermis meist bilateral verändert.

Am Meerschweinchenohre wurde eine besondere Versuchsreihe angestellt, die wir bereits früher erwähnt haben. Es handelte sich um Bestrahlungen von nur 1 Minute Dauer, die täglich an einem Ohre 1 mal, an einem anderen 3 mal und an einem dritten 5 mal vorgenommen wurden. Innerhalb von 6 Wochen geschah dies 40 mal (an 2 Tagen entfielen die Bestrahlungen aus

äusseren Gründen).

Bei täglich 1 maliger Belichtung kam es nach ungefähr 3 Wochen entsprechend dem Umfange der Kapselöffnung zu einer von Rötung und Schuppung begleiteten Schwellung, welche nach 6 Wochen etwas zugenommen und sich bräunlich verfärbt hatte, aber nicht in Blasenbildung, oder Ulceration übergegangen war. Histologisch fand sich eine Verdickung der Epidermis und des Knorpels weniger des Bindegewebes, das hyperämisch und mässig leukocytär infiltriert war. Die Haare waren erhalten, schienen sogar eher etwas kräftiger und länger zu sein. Täglich 3 malige Bestrahlung (morgens und abends) hatte schon gegen Ende der 2. Woche den eben beschriebenen Effekt (Verdickung und Erythem) zur Folge, führte in der 4. Woche zur Blasenbildung, in der 5. zu einer ganz oberflächlichen, selbst in der 6. Woche nur die Epidermis betreffenden Nekrose. An den Rändern des mortificierten Gebietes bestand die Verdickung fort. An dem contralateralen Epidermisblatte waren nur Schwellung und Schuppung, keine eigentlichen Zerfallserscheinungen zu sehen. Der Knorpel zeigte eine — im Querschnitte — spindelförmige Auftreibung. Das Corium war mässig leukocytär infiltriert, hyperämisch, das Endothel vieler Gefässe degeneriert, auch hatten sich einzelne Hämorrhagien gebildet, zur Nekrose aber war es nicht gekommen.

5 malige Bestrahlung pro die hatte im Wesentlichen denselben Effekt, wie die 3 malige, nur war auch die der Strahlenquelle abgewendete Epidermisseite des Ohres ulceriert. Die Bindegewebs- und Knorpelschichten wurden auch hier nicht zerstört.

Diese Kumulationsversuche scheinen mir deshalb wichtig zu sein, weil sie einerseits beweisen, dass Strahlendosen, die an und für sich (wie z. B. die 1 Minute langen Expositionen) nicht im Stande sind, wahrnehmbare Reaktionen hervorzurufen, dennoch selbst bei relativ langen Pausen zur Summation gelangen und dann bei fast völligem Fehlen degenerativer Symptome einen Wachstumsreiz für das Gewebe abgeben können, während. andererseits bei der Wahl kürzerer Intervalle, wenn es zur Zerstörung des Gewebes kommt, die höhere elektive Wirkung fraktionierter Dosen gerade am Meerschweinchenohre besonders schön zu beobachten ist. Es sei noch erwähnt, dass die an den Ohren und der Bauchhaut von Kaninchen ausgeführten Stichproben betreffs der Summationsfähigkeit im Wesentlichen das-

LANE LIBRARY

selbe ergaben, was wir bei den Experimenten an der Rückenhaut kennen lernten.

In Bezug auf die Wirkung der Radiumstrahlen auf die Haut des Hundes konnten gelegentlich der Untersuchungen über die Reaktion des Mamma-, resp. Hodengewebes im Ganzen 10 Befunde erhoben werden, deren 4 die Scrotal- und 6 die Brusthaut betreffen. Es zeigte sich, dass die Epidermis des Hundes fast ebenso empfindlich ist, wie jene des Meerschweinchens, an der Mamma etwas mehr, als am Scrotum, das Corium hingegen an Resistenz jenem des Kaninchens näher steht, also mehr Widerstandsfähigkeit besitzt, als nach dem Verhalten des Reteepithels zu erwarten wäre.

Die geringste Erfahrung vermochte ich über den Einfluss des Radiums auf die normale Menschenhaut zu sammeln, da es natürlich bei der therapeutischen Verwendung nicht angeht, gesunde Partien ohne Indikation mit zu bestrahlen. Im Ganzen verfüge ich daher nur über 2 Beobachtungen dieser Art, von denen die eine dadurch ermöglicht wurde, dass ich von einem mit multiplen Melanosarkommetastasen übersäten Beine mit Einwilligung des Patienten ein bestrahltes Cutisläppchen durch Probeexcision entnahm; das 2. Präparat entstammt der carcinomatösen Mamma einer einige Wochen nach der Bestrahlung an Lungenmetastasen verstorbenen Frau. Bei ihr waren zur Zeit des Todes die kurz bestrahlten Partien benarbt, die länger belichteten aber noch ulceriert. Dieses Material war mir trotz seiner Spärlichkeit wertvoll, weil es den Vergleich der Empfindlichkeit der menschlichen Haut mit jener der im Vorstehenden berücksichtigten Tiere wenigstens für 3 Bestrahlungszeiten ($^1/_4$, $^1/_2$ und 1 Stunde) ermöglichte. Das Ergebnis lässt sich kurz folgendermassen zusammenfassen: Die Epidermis ist beim Menschen ungefähr so empfindlich, wie jene der Meerschweinchen, die Haarbälge sogar noch merklich weniger resistent, als bei letzterem. Das Corium reagiert schwächer entzündlich (geringere Leukocytoseninfiltration, doch ungefähr gleich starke Hyperämie), steht aber in Bezug auf die Neigung zur Nekrotisierung in der Mitte zwischen jenem der Meerschweinchen- und Kaninchenhaut.

Aus dem bisher Mitgeteilten ersehen wir nicht nur, dass dieselben Gewebe, wenn sie verschiedenen Arten animalischer Organismen angehören, ungleiche Widerstandsfähigkeit besitzen, sondern auch dass das Empfindlichkeitsverhältnis zwischen den verschiedenen Gewebsarten inkonstant erscheint,

indem z. B. der Unterschied in der Resistenz zwischen Epithel und Bindegewebe an Grösse und Deutlichkeit variiert. Wir können übrigens etwas Aehnliches schon beobachten, wenn wir die Wirkung des Radiums auf Tiere von verschiedenen Altersstufen vergleichen. Mir standen sowohl ganz junge wie sehr alte Kaninchen zur Verfügung. Es zeigte sich nun, dass bei den jungen Tieren die Empfindlichkeit des Coriums und der Epidermis auffallend wenig differierte, indem die Nekrosen, wenn sie einmal die Epidermis ergriffen hatten, sich sehr rasch nach der Tiefe zu fortsetzten, wie denn auch die entzündliche Reaktion im subkutanen Bindegewebe eine sehr lebhafte war. Im Gegensatze hierzu waren die epithelialen Gebilde der Haut alter Tiere weit empfindlicher, als das Corium, welches sich als ungewöhnlich resistent erwies. Am besten illustriert dies folgende Tabelle:

Tabelle III.

Geringste Bestrahlungsdauer, ausreichend zur Hervorbringung

	einer Blasenbildung in der Epidermis	einer kleinen centralen Epidermisnekrose	einer Coriumnekrose von 3—4 mm Tiefe
6 Wochen altes Kaninchen	10 Minuten	20 Minuten	30—35 Minuten
2jähr. Kaninchen	16 Minuten	25 Minuten	50—60 Minuten.

B. Versuche an verschiedenen Organen.

Ausser der Haut wurden auch an anderen Organen Experimente über den Einfluss des Radiums vorgenommen, vor allem von dem Gesichtspunkte aus, ob die Empfindlichkeit der einzelnen Zellarten infolge der mannigfachen morphologischen und biologischen Verschiedenheiten, die sie in den Organen besitzen, variiert.

Wir wollen daher die diesbezüglichen Resultate bei den einzelnen Zellarten der Uebersicht halber gesondert besprechen.

a) Epithel.

Die bekannte grössere Resistenz des Schleimhautepithels gegen die Strahlen wurde sehr überzeugend durch folgende Beobachtung demonstriert.

Bei einer Patientin, die ein haselnussgrosses Cavernom der Oberlippe hatte, das sowohl die äussere Haut, wie die Mundschleimhaut vorwölbte und bläulich durchschimmerte, applicierte ich die Radiumkapsel abwechselnd von der Epidermis- und von der Schleimhautseite her, im Ganzen 4 mal in 3tägigen Pausen je 15—20 Minuten. An der äusseren Haut bildete sich ein flaches, pfenniggrosses Ulcus mit Nekrose der Epidermis, die Schleimhaut hingegen zerfiel nicht; sie rötete sich nur sehr intensiv und schwoll mässig an.

Ausserdem wurden 2 Versuche vorgenommen, die das Verhalten des Epithels der Magenschleimhaut prüfen sollten. Zu diesem Zwecke wurden 2 Kaninchen in Aethernarkose median laparotomiert und die in einen Gummifingerling und sterile Gaze gehüllte Kapsel $^1/_2$ Stunde lang auf die Serosa der vorderen Magenwand gelegt. (Gleichzeitig wurde auch die Leber je 30 Minuten hindurch bestrahlt.) Das eine Tier wurde nach 3, das andere nach 5 Tagen getötet und die bestrahlten Partien bei der Sektion excidiert. 2 andere länger bestrahlte Versuchstiere gingen leider an Peritonitis zu Grunde, sie konnten nicht verwertet werden. Im histologischen Präparate erwies sich das Epithel der Magendrüsen am 2. Tage noch als ziemlich intakt, am 4. aber war es bereits mässig degeneriert, es zeigte ein vakuolisiertes und abnorm granuliertes, körnig getrübtes Protoplasma, hie und da war es auch schon zum Zerfalle der Kerne gekommen, während die Zellgrenzen noch teilweise erhalten geblieben waren. Das Deckepithel der Magenschleimhaut war dagegen normal, oder zeigte nur spärliche Veränderungen. Die an der Magenwand vorhandenen Epithelien sind also in ihrer Empfindlichkeit in bemerkenswerter Weise differenziert.

Parallel mit den Bestrahlungsversuchen an der Magenwand wurden auch solche an der Leber vorgenommen. Hier zeigten sich am zweiten Tage nach der Belichtung nur eine prallere Füllung der kapillaren Blutgefässe sowie eine geringe Leukocyteninfiltration, aber keine deutlichen Veränderungen an den eigentlichen Leberzellen, die erst am 4. Tage stärkere Degenerationserscheinungen erkennen liessen. (Quellung und Körnung des Protoplasmas, Vakuolisierung eventuell Zerfall der Kerne). Im Gegensatze hiezu waren die Cylinderepithelien der grösseren Gänge anscheinend in keiner Weise geschädigt; sie erwiesen sich als weniger empfindlich gegenüber den specifischen Drüsenepithelien. Dabei ist darauf aufmerksam zu machen, dass die Gallengänge ein besonders starkes Regene-

rationsvermögen besitzen und dies auch, wie Thies[1]) fand, bei der Heilung der radiogenen Wunden energisch bethätigen.

Das Nierenepithel wurde ebenfalls berücksichtigt, indem bei 4 Kaninchen je eine Niere, bei 2 Tieren einer halbstündigen, bei den übrigen einer einstündigen Bestrahlung unterzogen wurde. Da gleichzeitig, zur besseren Ausnützung des Tiermaterials die Milz mitbestrahlt werden sollte, wurde die linke Niere transperitoneal freigelegt, luxiert und die ausser durch den Gummifingerling auch noch durch sterile Gaze geschützte Kapsel der Serosa gerade an der grössten Konvexität des Organes angelegt. 2 Tage nach den 1 stündigen Expositionen waren die Epithelien der Tubuli contorti schon deutlich degeneriert, jene der Bowmann'schen Kapsel hingegen intakt, nach 4 Tagen war im Centrum des bestrahlten Feldes das gesamte Epithel nekrotisch, in der Peripherie, sowie 3—4 mm unterhalb der Serosa aber noch die Bowmann'sche Kapsel erhalten und nur die Harnkanälchen zum Teile ihres Epitheles beraubt. Nach den halbstündigen Bestrahlungen war am 2. Tage die Veränderung eine sehr geringe, am 4. Tage dagegen war das Epithel der Tubuli contorti beträchtlich degeneriert, allerdings nur in ca. 2 mm Tiefe. Die Glomeruli waren erhalten. Hier war somit, wie bei der Leber abermals ein auffallender Unterschied in der Empfindlichkeit der Epithelarten zu konstatieren, nur mit dem Unterschiede, dass in der Leber merkwürdigerweise die regenerationsfähigeren Gebilde sich als die resistenteren erwiesen, in der Niere aber das Verhältnis, wie gewöhnlich, das umgekehrte war.

Bei einer kleinen Hündin, die zu anderen Zwecken geopfert werden musste, wurden 6 Mammae bestrahlt, je 10, 20, 30 Minuten, 1, 1½ und 2 Stunden lang. Nach 5 Tagen wurde das Tier getötet. Aeusserlich war in keinem Falle eine Reaktion zu sehen. Von dem histologischen Befunde interessiert uns hier nur das Aussehen des Epithels; dieses war nach den 10—20 Minuten langen Bestrahlungen noch vollkommen intakt, ebenso nach den halbstündigen an den Ausführungsgängen, während die eigentlichen Drüsenepithelien bereits eine deutliche Beeinflussung, namentlich in Form perinukleärer Vakuolen, erkennen liessen; nach 1—2stündigen Belichtungen waren die Drüsenzellen im Centrum nekrotisch, die Epithelien der Ausführungsgänge aber noch wenig alteriert. Die Empfindlichkeit der specifischen

1) l. c.

Drüsenzellen stimmt hier wenigstens insoferne mit den sonstigen Erfahrungen überein, als das Organ zwar nicht durch eine besondere Regenerationsfähigkeit nach erlittenen Substanzverlusten ausgezeichnet ist, aber doch unter besonderen Umständen zu Beginn der Laktation ausserordentlich rasch zu wachsen vermag.

Die Untersuchungen über die Wirkung des Radiums auf das Hodenepithel wurden an einem mittelkräftigen, männlichen Hunde in der Weise vorgenommen, dass die Kapsel an jeder Scrotalhälfte an 2, also im Ganzen an 4 Stellen angelegt wurde, und zwar $^1/_4$, $^1/_2$, 1 und 2 Stunden lang. Das Tier wurde nach 1 Woche getötet wegen eines anderen, hier nicht interessierenden Experimentes. An der $^1/_4$ Stunde bestrahlten Partie war äusserlich an der Haut nichts zu sehen, an der halbstündig belichteten hatte sich ein leichtes Erythem gebildet, an den 1 und 2 Stunden lang exponierten Stellen waren Epidermisblasen vorhanden. Histologisch ergab sich am Keim-Epithele des Hodens nach den $^1/_4$—$^1/_2$ stündigen Expositionen keine deutliche Veränderung, dagegen eine Verminderung der Spermatozoen, von denen überdies ein Teil ganz merkwürdige Missbildungen (polyedrische Form), ferner Kerndegenerationen zeigte. Nach 1—2 stündigen Bestrahlungen war auch das Keimepithel nicht mehr intakt und zwar waren die Zwischenstufen seiner Entwickelung zu Spermatozoen umso mehr alteriert, je näher ihr Stadium den letzteren stand. Ganz oberflächlich waren auch die epithelialen Elemente der Tubuli contorti zu Grunde gegangen.

Diese Beobachtungen stimmen mit den Berichten von Seldin[1]), Thies[2]) und Thaler[3]) überein, die ebenfalls die mobilen Elemente weniger resistent fanden, als die fixen.

Als das wichtigste Ergebnis der Studien über die Radiumwirkung auf das Epithel möchte ich hervorheben, dass zwar im Allgemeinen die Regel gilt, dass jene Zellen, die bei der Regeneration oder auch bei anderen Gelegenheiten (wie in der Mamma bei der Laktation) zu lebhaftem Wachstume und zu raschen Teilungsprocessen befähigt sind, am empfindlichsten erschei-

1) Seldin, Ueber die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf innere Organe und den Gesamtorganismus der Tiere. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. 7.

2) Thies, l. c.

3) Thaler Ueber die feineren Veränderungen im Hodengewebe der Ratte nach Einwirkung der Radiumstrahlen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 79.

nen, dass aber das Vermögen, sich leicht und schnell zu vermehren, keineswegs die einzige Ursache der geringen Resistenz ist, da an manchen Organen (z. B. an der Leber) Gebilde, die stets ein energisches Regenerationsbestreben zeigen, widerstandsfähiger sind, als andere, welche diese Eigenschaft in minderem Grade besitzen. Es kommen hier sicher noch andere Qualitäten in Betracht, wohl auch solche, welche mit der Funktion der Zellen in Beziehung stehen. So ist es auffällig, dass die komplicierten hoch differenzierten Drüsenepithelien — der Niere und Leber — eine kürzere Latenzzeit besitzen, als die Retezellen der Haut und mindestens eine ebenso grosse Empfindlichkeit wie letztere.

Bemerkenswert erscheint mir noch der Umstand zu sein, dass bei der Degeneration der Nieren- und Leberepithelien die Leukocytose geringer zu sein pflegt, als dies an der Epidermis zu beobachten ist. Auch diese Thatsache lässt sich im Sinne der Kienböck'schen Theorie dahin deuten, dass die genannten Drüsenzellen die in ihnen entstehenden Zersetzungsprodukte gut aufstapeln: daher ihr rascher Zerfall.

b) Endothel.

Der in den letzten Jahren in der Litteratur über die biologische Strahlenwirkung zu Tage getretene Streit, ob einer primären Gefäss- oder Gewebsläsion der Hauptanteil an der entzündlichen Reaktion resp. an dem Untergange der bestrahlten Organteile zuzuschreiben ist, lässt alle Erfahrungen über die Beeinflussbarkeit des Endothels besonders interessant erscheinen.

Unsere Experimente erstreckten sich jedoch nicht nur auf das Endothel der Blutgefässe, sondern auch auf jenes der serösen Häute (Testobjekt: Peritoneum) und auf das der Lymphgefässe.

Ausser den bereits erwähnten Organen wurden speciell wegen des Endothels auch grössere Gefässe zu den Untersuchungen herangezogen. Dies geschah in der Form, dass bei einem Hunde, der für andere Zwecke geopfert werden sollte, eine Woche vor der Tötung die grossen Gefässe beider Schenkelbeugen freigelegt und — Vene, sowie Arterie getrennt — auf der linken Seite $^1/_2$, auf der rechten 1 Stunde lang bestrahlt wurden. Nach 8 Tagen war an beiden Seiten in der kleinen von der Incision zurückgebliebenen, linearen Narbe ein schmales, längliches Radiumulcus zu sehen.

Die Gefässe waren nicht äusserlich nachweisbar thrombosiert, die Cirkulation war jedoch auf der 1 Stunde lang exponierten Seite

an der bestrahlten Stelle deutlich herabgesetzt, allein das Bein anscheinend normal durchblutet. Jedenfalls war die Störung auf kollateralem Wege ausgeglichen worden.

Das mikroskopische Präparat lehrte, dass es durch die halbstündigen Bestrahlungen an der Vene zu geringen, an der Arterie zu etwas stärkeren Endothelveränderungen (Quellung und blassere Tinktion der Kerne, Vakuolisierung und Granulierung des Protoplasmas) gekommen war, wodurch jedoch die Passage des Blutstromes in keiner Weise beeinträchtigt wurde. An der dem Radium zugewandten Seite war dies soviel deutlicher ausgesprochen, als an der gegenüberliegenden Wand, dass hier unbedingt nicht bloss die grössere Distanz diese Differenz erklärte, sondern offenbar der Blutstrom eine besondere schützende Wirkung entfaltet haben musste. Nach den einstündigen Expositionen war das Endothel in der Vene an der direkt bestrahlten Seite, in der Arterie sogar fast cirkulär zu Grunde gegangen. Am Rande des nekrotischen Bezirkes war es zur Wucherung des benachbarten Endothels gekommen, das mehrschichtig geworden war; die destruierten Endothelreste waren von Blutgerinnseln bedeckt, die jedoch nicht das Lumen verschlossen, sondern nur verengten (wandständige Thrombenbildung).

Die Arterie war stärker verändert als die Vene, wie dies Thies schon an den Gefässen der Subcutis beobachtet hat, der auch bereits den Verdacht aussprach, dass der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes die Wirkung der Radiumstrahlen begünstigen könnte.

Es wurde ferner das Endothel der Gefässe zweier nicht epithelialer Organe, der Milz und des Gehirnes geprüft. Die Milz wurde bei jenen Kaninchen, bei welchen die linke Niere bestrahlt wurde, regelmässig mit vorgelagert und durch $^1/_2$ oder 1 Stunde dem Radium exponiert. Die bekannten Veränderungen an den lymphatischen Elementen waren zur Zeit der Entnahme des Organes stets bereits abgelaufen, d. h. im Centrum war völlige Verödung der Follikel eingetreten, in der Peripherie das Bild von lebhaften Regenerationserscheinungen beherrscht. An den Gefässen zeigte sich eine Degeneration der Endothelien am zweiten Tage angedeutet, am vierten Tage schon beträchtlich fortgeschritten. Die Endothelien der Lymphräume waren jedenfalls weit früher angegriffen worden, als jene der Blutgefässe.

Das Gehirn wurde auch bei Kaninchen durch Trepanation freigelegt und nach Spaltung der Hirnhäute direkt bestrahlt. Von 5 Tieren ging eines an einer Blutung infolge von Sinusverletzung so-

fort zu Grunde, 3 bekamen eitrige Meningitiden und konnten nicht verwertet werden. Nur eines, das 2 Stunden lang bestrahlt worden war, überstand den Eingriff ohne Infektion und wurde am zehnten Tage getötet. Es hatte sich der Kapselöffnung entsprechend eine gelbe Erweichung mit rotem Hofe gebildet, die im mikroskopischen Präparate mit Hämatoxylin-Eosinfärbung — von komplicierteren Tinktionsmethoden wurde abgesehen — aus einem kernlosen, nur einzelne Chromatinbröckelchen enthaltenden, scholligen Centrum und einer stark leukocytär infiltrierten, teils hämorrhagischen, teils hyperämischen Peripherie bestand. Die Tiefe der völligen Zerstörung der Hirnsubstanz betrug nur 2—3 mm, die entzündliche Zone war doppelt so breit. Ueber die feineren Veränderungen der Gehirnelemente vermag ich nichts Näheres auszusagen, wohl aber konnte ich bezüglich der uns hier interessierenden Degenerationen des Gefässendothels feststellen, dass sie nur dort in höherem Grade vorhanden waren, wo auch das übrige Gewebe schon schwer gelitten hatte. In der Peripherie reichten die Hämorrhagien weiter, als die sichtbaren Läsionen des Endothels.

Wenn wir die Resultate aller das Endothel betreffenden Beobachtungen an den verschiedenen Organen zusammenhalten, so ergiebt sich Folgendes:

Die Endothelien sind im Allgemeinen weniger empfindlich, als die meisten Epithelien; eine Ausnahme hiervon macht das Endothel der Lymphräume, wie insbesondere die Befunde an der Milz zeigen, doch dürfte hier der Einfluss der Nachbarschaft der leicht zerfallenden, labilen Lymphocyten wesentlich mitspielen. Dagegen ist das Endothel der Blutgefässe entschieden etwas resistenter, als das Epithel des betreffenden Organes, wenn nicht, wie dies an der Haut demonstriert werden konnte, besondere Bestrahlungsbedingungen diese Differenzen herabsetzen.

Das Endothel der serösen Häute (wenigstens des Peritoneums) scheint in Bezug auf seine Widerstandsfähigkeit zwischen Epidermis- und Schleimhautepithel zu stehen.

Anhangsweise sei noch bemerkt, dass die Ernährungsstörungen, welche durch die Endothelveränderungen an den Gefässen hervorgerufen werden, nicht allein von der Intensität derselben abhängen, sondern auch von der Weite des Lumens, indem die engeren Gefässe bei einer Läsion des Endothels eher funktionsunfähig werden,

die roten Blutkörperchen austreten lassen (Blutung per diapedesin) oder thrombosieren als die weiteren. Ausserdem scheint die Empfindlichkeit des Gefässendothels auch je nach dem Organe, dem es angehört, zu variieren, wenigtens sind die Nieren- und die Gehirngefässe nach meinen Ergebnissen offenbar resistenter als jene der Leber und der Haut. Um dies jedoch sicher zu entscheiden, müssten noch ausgedehntere Versuchsserien zum Vergleiche angestellt werden, um zufällige Differenzen auszuschliessen.

c) Bindegewebe.

Das Bindegewebe übertrifft bei dem gewöhnlichen Bestrahlungsmodus sowohl Endothel, wie Epithel an Widerstandsfähigkeit und zwar an allen Körperstellen, wenn auch nicht überall in gleichem Masse. Thies hat konstatiert, dass speciell der Gehalt an elastischen Fasern die Resistenz erhöht, ich muss jedoch noch hinzufügen, dass ausserdem die Art der Blutversorgung sehr in Betracht kommt. Das Bindegewebe geht nämlich in der Regel erst zu Grunde, wenn auch die Gefässe bereits schwer gelitten haben, und es ist bei ihm die Abhängigkeit der Destruktion von der gestörten Ernährung mehr ins Auge fallend, als beim Epithele. Ueberall, wo es daher mit der Ausbildung von Kollateralen schlecht bestellt ist, namentlich in straff gespannten, wenig elastischen Organteilen ist die Empfindlichkeit des Bindegewebes eine höhere, als in anderen, in denen ein Ausgleich der Ernährungsstörungen leichter möglich ist. Ein zum direkten Vergleiche geeignetes Material boten uns die Experimente an der Haut. Dort haben wir auch schon auf diese Verhältnisse hingewiesen. Bei den übrigen Organen ist eine unmittelbare Parallele in dieser Hinsicht wegen zu grosser Kompliciertheit der Strukturdifferenzen nicht zu ziehen.

An dieser Stelle sei nochmals betont, dass gerade das Bindegewebe in Bezug auf die Empfindlichkeit bei alten und jungen Individuen, sowie bei den verschiedenen Tierarten mehr differiert, als das Epithel.

d) Muskulatur.

Ueber die Empfindlichkeit der quergestreiften Muskulatur gehen

die Ansichten insoferne auseinander, als Danysz[1]) diese Gewebsart für resistent, Thies sie hingegen für sehr reaktionsfähig erklärte. Letzterer stützte sich dabei auf Experimente, bei denen er durch Schnitte die Muskeln freigelegt hatte. Eine derartige Versuchsanordnung, bei welcher Wunden gesetzt werden, erscheint mir aber keineswegs als einwandfrei, da durch das Trauma sofort regenerative Processe angeregt werden, welche die Umgebung der heilenden Wunde in den Zustand erhöhter Empfindlichkeit versetzen. Ich habe bei meinen Bestrahlungen durch die intakte Haut hindurch die quergestreiften Muskeln ziemlich resistent gefunden. Um jedoch dem Einwande zu begegnen, dass in diesen Fällen die Strahlung zu stark geschwächt war, suchte ich sowohl die bei meinen, wie die bei den Thies'schen Beobachtungen vermutete Fehlerquelle auszuschalten, indem ich bei einem Kaninchen die Rückenhaut an 3 verschiedenen Stellen bis auf die Fascie (natürlich unter allen Kautelen der Asepsis) durchtrennte, dann die Cutis möglichst weit, mindestens um 4 cm verzog und nun den Muskel bestrahlte. Einmal wurde $^1/_2$ Stunde, ein zweites Mal 1 Stunde, ein drittes Mal 6 Stunden, also so lange wie bei Thies exponiert. Nach der Beendigung der Belichtung liess ich die Haut an ihre normale Stelle zurückschlüpfen und erreichte dadurch, dass die Wunde ziemlich weit von dem bestrahlten Bezirke ablag, somit eine arteficielle Erhöhung der Empfindlichkeit ausgeschlossen war. Nach 10 Tagen wurde die betreffende Muskelstelle wieder durch einen neuen Hautschnitt direkt freigelegt. Der halbstündig bestrahlt gewesene Bezirk war nur an einem hämorrhagischen Infiltrat der Fascie zu erkennen, der 1 Stunde exponierte an einer kleinen Nekrose derselben, der 6 Stunden belichtete an einer grösseren Mortifikation, die auch die oberflächlichen Partien des Muskels umfasste. Letzterer war nach der sechsstündigen Bestrahlung 2—3 mm tief abgestorben, schollig zerfallen, kernfrei, in einer weiteren, ebenso breiten Zone waren am Muskelgewebe alle Uebergänge bis zur Norm, ferner schwere Degenerationen an den Gefässendothelien, eine starke hämorrhagische Infarcierung, sowie ein Leukocyteninfiltrat von peripheriewärts abnehmender Dichte zu sehen: nach $^1/_2$—1stündiger Bestrahlung war an den Muskelzellen, speciell an den Kernen noch nichts von einer Degeneration zu konstatieren, nur ein 4—5 mm tief reichender, z. T.

1) Danysz, De l'action pathogène des rayons et des émanations emi par le radium sur différents tissus et différents organismes. Compt. rend. T. 136.

hämorrhagischer Entzündungsherd durchsetzte den Muskel im Umfange der Kapselöffnung.

Aus diesen Versuchen erhellt, dass das Muskelgewebe an und für sich, wie Danysz annahm, nicht leicht von der Radiumstrahlung zerstört wird, dass es aber, sobald die Dosis hinreicht, um die Gefässe ernsthaft zu schädigen, offenbar unter den ungünstigeren Ernährungsbedingungen empfindlicher wird und zerfällt. Die Veränderungen an den Gefässen allein reichen zu einer Erklärung der Destruktion nicht aus; es kann sich nicht um eine rein ischämische Nekrose handeln, sondern um eine radiogene, deren Entstehung nur durch die Vaskularisationsstörung begünstigt wird. Dafür spricht auch die Beschreibung von Thies, der ebenfalls parallel mit dem Zerfalle des Muskelgewebes schwere Degenerationen des Gefässendothels fand, aber doch niemals Bilder erhielt, welche zur Annahme eines dominierenden Einflusses der Gefässläsionen berechtigt hätten. Im Grossen und Ganzen liegen die Verhältnisse beim Muskel ähnlich, wie beim Bindegewebe, dessen Reaktion auch in vieler Beziehung von der Beschaffenheit der Gefässe abhängt.

Noch mehr als die quergestreifte, steht die glatte Muskulatur in Bezug auf ihre Empfindlichkeit dem Bindegewebe nahe, was sowohl die Beobachtungen an den Gefässwänden, wie an der Magenwand lehrten.

Bezüglich des lymphatischen Gewebes, Periostes und des Knorpels wurden schon früher die Beobachtungen, soweit als nötig erörtert, über die Empfindlichkeit der Gehirnsubstanz kann auf Grund des einzigen zu Gebote stehenden Resultates in Bestätigung der Angaben französischer Autoren und vor allem Obersteiners[1]) ausgesagt werden, dass die specifischen Nervenelemente jedenfalls ziemlich resistent sind. Ob auch hier, wie beim Muskel der Zerfall durch sekundäre Ernährungsstörungen in besonderem Masse gefördert wird, muss aber dahingestellt bleiben.

C. Wirkung des Radiums auf den Wundheilungsprocess.

Da — innerhalb desselben Organs wenigstens — die regene-

1) Obersteiner, Die Wirkungen der Radiumbestrahlungen auf das Nervensystem. Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 40.

rationsfähigeren Zellen sich meist als die empfindlicheren erwiesen, ferner im Hinblicke auf die von Perthes[1]) und Schaper[2]) besonders hervorgehobene Beziehung der Strahlenwirkung zur Zellteilung wurden auch Versuche über den Einfluss des Radiums auf die Heilung von Hautwunden bei Kaninchen vorgenommen.

Aus der rasierten Haut wurde ein 2 cm langes und 2 mm breites Stück excidiert, worauf die Ränder des Substanzverlustes ca. $^1/_2$ cm breit auseinanderwichen. Die Blutung stand auf Kompression. Dann wurde die Kapsel in einen Gummifingerling und sterile Gaze gewickelt, je 10, 20, 40 Minuten oder 3 Stunden lang der Wunde unmittelbar aufgelegt, so dass diese in der Mitte ganz in das Bereich des Strahlenkegels fiel, während die Enden des Längsspaltes unbelichtet blieben. Ausserdem wurde eine unbestrahlte Kontrollwunde angelegt. Die Versuchsreihe wurde zunächst nur zur makroskopischen Beobachtung angestellt, dann aber noch einmal wiederholt und nun zur Zeit der deutlichsten Differenzen zwischen dem normalen und dem unter dem Einflusse der Strahlen vor sich gehenden Wundheilprocesse Probeexcisionen für die mikroskopische Untersuchung vorgenommen.

Die Resultate waren folgende: Die unbelichteten Wunden heilten durch Epidermisierung hauptsächlich von der Längsseite des Schnittes her und unter Bildung eines kleinen, centralen Granulationspfropfes binnen 6 Tagen zu.

Nach 10 Minuten langen Bestrahlungen war zunächst der Verlauf ganz ungestört, die kleine Fläche überhäutete sich in normaler Weise; die junge Narbe begann sich aber etwa am 8. Tage nach der Excision, am 2. nach der Beendigung der Epithelisierung, die in einer verhältnismässig dicken Schichte erfolgt war, zu röten, zu schuppen und schliesslich unter Abstossung der obersten Zellreihen zu nässen, ohne dass es zu einem völligen Verluste des Rete Malpighii gekommen wäre. Erst nach 1 Woche war die Haut über der Narbe wieder intakt, aber nun auffallend verdünnt. Histologisch zeigte sich im Stadium der Epithelschilferung eine gruppenweise Degeneration der Retezellen, insbesondere der unteren Schichten.

---

1) Perthes, Versuche über den Einfluss der Röntgenstrahlen und Radiumstrahlen auf die Zellteilung. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 17 und 18.

2) Schaper, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Radiumstrahlen auf embryonale und regenerative Entwickelungsvorgänge. Anatom. Anzeiger Bd. 25.

Stellenweise war es zur Abhebung der oberen Reihen, scheinbar durch Bildung winziger Bläschen gekommen. Das junge Bindegewebe unter dem Epithele war nicht wesentlich verändert, nur etwas entzündlich infiltriert. Die Narbe kam in diesem Falle auch zur mikroskopischen Untersuchung und hatte eine atrophische Epidermis, dagegen keinerlei Abnormität im bindegewebigen Anteile aufzuweisen. 20 Minuten lange Belichtungen liessen ebenfalls den grössten Teil der Ueberhäutung ungestört erfolgen, doch war derselbe vom 5. Tage an insoferne modificiert, als das Granulationsgewebe, von dem im Centrum ein $1^1/_2$ mm im Durchmesser haltender kreisförmiger Bezirk nicht überhäutet war, sich kuppenförmig über das Niveau der Epidermis zu erheben begann, worauf letztere Halt machte, vergeblich mit einem Epithelsaume über das Hindernis hinüberzuwachsen suchte und sich am Rande verdickte, gewissermassen staute.

Im Bereiche des bestrahlten Bezirkes zeigten sich dann am 9.—10. Tage Entzündungserscheinungen und von Seite des Epitheles ähnliche Veränderungen, wie wir sie nach 10 Minuten langen Expositionen beobachten konnten. Es kam zur Nekrose einzelner Partien des randständigen Epidermiswalles und erst nach weiteren 8—10 Tagen zur definitiven Ueberhäutung. Histologisch bot die Wunde am 12. Tage in der Peripherie das oben beschriebene Bild der gruppenweisen Epitheldegeneration, im Centrum aber das eines torpide heilenden Ulcus, dessen verdickte Ränder atypische, durch Asymmetrien, Chromatinversprengungen, Vakuolen etc. verunstaltete Mitosen enthielten und von welchen sich neugebildete, aber schwer degenerierte, teilweise nekrotische Epithelzapfen über die benachbarten Granulationen erstreckten. Letztere waren — bis auf eine vermehrte Leukocyteninfiltration — intakt, jedenfalls nicht nachweisbar geschädigt.

40 Minuten währende Bestrahlungen hemmten schon vom 4. Tage an die Regeneration, indem sich der Epithelsaum sehr langsam verschob, später sogar teilweise wieder zu Grunde ging. Die Granulationen begannen sich zwar im Centrum der Wunden zu entwickeln, bekamen aber alsbald eine glasige, graugelbe Oberfläche. Am 10. Tage hatte der Substanzverlust noch immer $^2/_3$ seiner ursprünglichen Grösse, und makroskopisch wie mikroskopisch ganz das Aussehen eines typischen Radiumulcus, bei dem die Epidermis bereits abgestossen ist. Die Heilung erfolgte wie bei diesem durch Sequestrierung einer allerdings nur 2 mm tiefen Gewebspartie, offenbar des zu Grunde gegangenen Granulationsgewebes.

3stündige Expositionen hatten bis zum 3. Tage nur etwas vermehrte Entzündungserscheinungen, von da an eine Hemmung der Wundheilung zur Folge. Die Granulationsbildung wurde schon in ihren ersten Anfängen unterdrückt. Der schmale neugebildete Epithelsaum starb am 5. Tage wieder ab und am 6. war auch hier das typische Bild der kutanen Radiumwirkung vorhanden. Gemäss der längeren Bestrahlung kam es zu einer tiefer greifenden Mortifikation und zu einer entsprechend verzögerten Heilung.

Dieselbe Versuchsreihe wurde nun in der Weise wiederholt, dass die Bestrahlung nicht sofort vorgenommen wurde, sondern am 3. Tage nach der Anlegung der Wunde, zu einer Zeit also, da der Regenerationsprocess bereits im Gange war.

Nach 10 Minuten langer Belichtung war das Ergebnis hier ganz ähnlich, wie nach sofortiger Applikation der Radiumkapsel, nur war die Degeneration der Epidermis eher eine stärkere.

Nach 20 Minuten währenden Expositionen kam es unter den geänderten Bedingungen zunächst zur völligen Ueberhäutung, dann aber zu einer um so lebhafteren Reaktion, die trotz der kurzen Bestrahlungsdauer sich im Centrum bis zum völligen Untergange des Reteepithels steigerte.

Selbst nach 40 Minuten dauernder Belichtung, wodurch ein kleines, aber sehr torpides Ulcus entstand, blieb zunächst die Epidermisierung ungestört, bis nur noch ein kleiner Defekt übrig war; dann rückte der Epithelsaum nicht mehr vor und wurde nekrotisch; vom Centrum nach der Peripherie zu griff darauf die Zerstörung der Epidermis um sich, bis eine Ulceration entstanden war, die etwa zwei Drittel der ursprünglichen Wundfläche umfasste.

3stündige Bestrahlungen hemmten dagegen die Epidermisierung sehr rasch und führten zu einer schweren Verbrennung, die den ganzen Umfang des gesetzten Substanzverlustes einnahm, soweit er von den Strahlen getroffen worden war.

Bei allen im Vorstehenden erwähnten Versuchen heilten die nicht belichteten Enden der Wunden ohne Störung, ja sogar anscheinend beschleunigt zu.

Bezüglich des Unterschiedes zwischen der Radiumwirkung auf das normale und das in regenerativem Wachstume begriffene Gewebe sei hervorgehoben, dass bei letzterem die Latenzzeit verkürzt erscheint und dass es im allgemeinen stärker reagiert, vor allem leichter zerfällt, wobei speciell das neugebildete Epithel besonders empfindlich erscheint.

Die Granulationen sind etwas widerstandsfähiger, sie werden von schwachen Dosen entweder nicht verändert, anscheinend sogar in ihrer Wucherungsfähigkeit gefördert, von stärkeren aber entweder zerstört, oder überhaupt in ihrer Entstehung gehemmt, ja völlig unterdrückt. Die Empfindlichkeit des Gewebes ist grösser, wenn der Wachstumsprocess und die Zellvermehrung bereits lebhaft im Gange ist, als im ersten Stadium des Beginnes.

Im Anschlusse an diese Experimente wurden auch Narben bestrahlt und zwar sowohl junge, frisch entstandene, wie alte. Erstere waren in ihrem bindegewebigen Anteile entsprechend ihrem grösseren Reichtum an Zellen und Gefässen weniger resistent, letztere widerstandsfähiger als die normale Haut. Die Epidermis zeigte diese Unterschiede weniger deutlich. Einige nach Radiumwirkung entstandene Narben verhielten sich gerade entgegengesetzt; bei ihnen waren die frischen resistenter, die alten aber erwiesen sich als weniger widerstandsfähig; insbesondere ihre centrale Partie wurde leicht nekrotisch. Bei den ersteren spielen offenbar Anpassungserscheinungen, bei den letzteren wahrscheinlich die ungünstigen Ernährungsbedingungen in den atrophischen Narben mit.

Als Ergänzung zu den Versuchen über die Strahlenwirkung auf Wunden wurden auch Substanzverluste in bestrahltes Gewebe gesetzt und so der Heilverlauf in einem bereits unter Radiumwirkung stehenden Gewebe beobachtet. Es wurde wieder ein 2 mm breiter Streifen aus dem belichteten Gebiete herausgeschnitten, dessen Enden noch in die normale Haut hineinreichten.

Die Expositionszeiten wurden so gewählt, wie früher:

10, 20 und 40 Minuten, sowie 3 Stunden. Die Excisionen wurden je einmal nach Ablauf des dritten Teiles der bekannten Latenzzeit, dann nach der doppelten Dauer und endlich zu Beginn der makroskopisch sichtbaren Reaktion vorgenommen. Nach 10 Minuten langer Bestrahlung entsprach dies dem 4., 8. und 12. Tage, nach 20 Minuten währender dem 3., 6. und 9., endlich nach 3stündiger Belichtung dem 2., 4. und 6. Tage.

Gegenüber dem Heilverlaufe bei Substanzverlusten, die unmittelbar nach ihrer Setzung, oder erst während der Regeneration bestrahlt worden waren, zeigten sich bei der Wundheilung im vorbe-

strahlten Gewebe ganz wesentliche Unterschiede.

Nach 3stündiger Belichtung kam es nur, wenn am 2. Tage nach derselben excidiert worden war, zu einem Ansatze zur normalen Wundheilung, indem sich ein schmaler Epithelsaum bildete, der aber bald nekrotisch wurde, während gleichzeitig der Substanzverlust im ganzen Umfange die Eigenschaften eines typischen Radiumulcus annahm, sogar mit tieferer Mortifikation, als sonst nach 3-stündiger Bestrahlung an der Kaninchenhaut beobachtet worden war. Bei der Excision am 4. Tage war die Wundheilung vollständig unterdrückt, die Epidermisränder verdickten sich etwas, der Grund wurde opak; am 6. Tage war schon die Oberfläche des ganzen Bezirkes nekrotisiert. Wurde 6 Tage nach der Bestrahlung excidiert, wenn schon ein schuppendes Erythem bestand, so starb das Gewebe am Rande und am Boden der Wunde binnen 24 Stunden ab.

Nach 40 Minuten langer Bestrahlung führte die Anlegung der Wunde am 3. Tage zunächst zu einer zwar etwas verlangsamten, aber anscheinend normalen Regeneration. Der Epidermisrand schob sich koncentrisch vor, es zeigte sich auch eine Spur von Granulationsbildung im Centrum, doch ging das spärliche neugebildete Gewebe am 6.—7. Tage nach der Excision (am 9.—10. nach der Bestrahlung) zu Grunde, worauf sich in den nächsten 48 Stunden das gewöhnliche Bild der Radiumverbrennung ausbildete. Wurde die Excision am 6. Tage vorgenommen, so war die Hemmung der Heilung noch deutlicher ausgesprochen, der Epidermisrand verdickte sich, es kam nur zu einer ganz geringen Vorschiebung des Epithels, dann aber zur Nekrose. Im Centrum bildete sich auch hier etwas Granulationsgewebe, das aber bald degenerierte. Am 10. Tage glich die Wunde der oben beschriebenen vollkommen. Bei Anlegung des Substanzverlustes am 9. Tage, wenn schon Erythem und Schuppung vorhanden waren, trat binnen 48 Stunden ohne Andeutung einer Heilungstendenz die Umwandlung in ein flaches Radiumulcus ein, das sich sekundär etwas vertiefte und langsam unter Sequestrierung der zu Grunde gegangenen Gewebsteile ausheilte.

Nach 20 Minuten dauernder Belichtung liess sich, wenn die Excision am 3. Tage erfolgte, zunächst gar kein Einfluss auf den Regenerationsprocess erkennen, am 6. Tage war die Wunde bis auf eine kleine centrale Lücke epidermisiert. In den nächsten 48 Stunden schloss sich zwar die letztere, doch war die Bedeckung keine normale. Die Stelle nässte, die Umgebung begann sich zu röten und zu schuppen. Dieser Zustand hielt etwa 1 Woche an, schwand dann

allmählich und hinterliess eine etwas atrophische, weisse, glatte Narbe.

Wurde der Substanzverlust erst am 6. Tage nach der Bestrahlung geschaffen, wenn $^2/_3$ der Latenzzeit vorüber waren, so war die Epidermisierung von Anfang an verlangsamt, die Granulationsbildung dagegen kaum verändert, eher vermehrt, die Heilungsdauer im Ganzen etwa auf das Doppelte verlängert, indem sich die entzündlich veränderten Wundränder — natürlich bloss innerhalb der von den Strahlen getroffenen Zone — nur halb so rasch vorschoben als der Norm entspricht. Die Narbe war anfangs gerötet und schuppte sich, wurde aber binnen einer weiteren Woche weiss und glatt.

Ganz ähnlich war der Befund, wenn die Excision am 10. Tage nach der Belichtung vorgenommen wurde.

10 Minuten lange Expositionen beeinflussten die Heilung der später gesetzten Wunden nur wenig.

Die Epidermisierung war nur dann etwas verzögert, wenn der Substanzverlust am Ende der Latenzzeit angelegt wurde, sonst erfolgte die Epithelisierung zwar nicht rascher, aber eher in einer dickeren Schichte, als sonst.

Der Unterschied in der Regeneration des vorbestrahlten Gewebes gegenüber jener der nachträglich belichteten Wunden bestanden somit im Wesentlichen darin, dass bei ersteren die Wachstumshemmung, bei letzteren die Degeneration der sich vermehrenden Zellen im Vordergrunde stand. Diese Differenzen traten am klarsten zutage, wenn die Excision nach Ablauf von $^2/_3$ der Latenzzeit vorgenommen wurde. Dann war das Gewebe genügend schwer geschädigt, um eine sehr deutliche Verminderung der Wucherungsfähigkeit erkennen zu lassen, während der bei den stärkeren Dosen zur völligen Zerstörung führende höchste Grad der Reaktion erst später eintrat.

Die Frage, worauf die merkwürdige Empfindlichkeit des wachsenden Gewebes gegen die Radiumstrahlen und die Unterempfindlichkeit des bestrahlten gegen die Wachstumsreize beruht, ob sie auf einer besonderen Beziehung der Radiumwirkung zum Zellteilungsvorgange, oder auf anderen sekundären Umständen basiert, ist ziemlich einfach zu entscheiden, da nur noch zwei Möglichkeiten in Betracht kommen. Die erste derselben wäre eine vermehrte Wirkung auf die Gefässe. Eine solche lässt sich aber in keiner Weise konstatieren, sind doch die reichlich vaskularisierten Granulationen resistenter, als die junge Epidermis. Eher könnte man an einen den

Bestrahlungseffekt verstärkenden Einfluss der Leukocyten denken, welche die Umgebung der Wunde ziemlich reichlich durchsetzen. Allein sie könnten nur bei der leichteren Zerstörung des wachsenden Gewebes eine gewisse Rolle spielen, bei der Hemmung des Wundheilprocesses im bestrahlten Felde ist ihnen unbedingt eine grössere Bedeutung abzusprechen, da schwache entzündliche Reizungen anderer Art oft beträchtlich stärkere Leukocytenansammlungen hervorrufen, ohne die Regeneration in so hohem Masse zu hindern.

Eine direkte Beziehung der Radiumwirkung zur Zellteilung, für welche auch die Versuche von Schaper[1]) und Perthes[2]) sprechen, erhellt überdies aus der Erfahrung, dass ungefähr die gleiche Dosis ruhende Zellen, d. h. solche, auf welche im Momente der Bestrahlung kein Teilungsreiz ausgeübt wird, längere Zeit in ihrer Vermehrungsfähigkeit schwer beeinträchtigt, hingegen solche, die in Mitose begriffen sind, oder die kurz vor, respekt. nach einem Teilungsakte stehen, vernichtet. Wohl wird bekanntlich durch jede Schädlichkeit, wenn sie schwach wirkt, zunächst die Zellfunktion gesteigert, worauf dann ein Stadium der funktionellen Hemmung und schliesslich das der dauernden Lähmung, des Absterbens folgt; bei den radiogenen Traumen ist es aber besonders auffällig, wie geringe Quantitäten schon zur Herabsetzung des Teilungsvermögens führen[3]) und wie eng die Grenzen gezogen sind, innerhalb der sie die Vermehrung der Zellen fördern, oder beschleunigen. Ferner ist wohl zuzugeben, dass rasch wachsende Gewebe, namentlich wenn ihre Ernährung keine ganz günstige ist, gegen manche Schädlichkeiten etwas weniger resistent sind. aber eine derartige Empfindlichkeit, wie sie gegen die Radiumwirkung besteht, muss doch als eine „specifische" bezeichnet werden.

Man kann sagen, dass die Radiumstrahlen besonders leicht im Stande sind, die Teilung der Zellen zu verhindern, oder, wo sie schon im Gange ist, das Leben der Zelle selbst zu vernichten. Sie wirken offenbar mächtig auf einen Faktor des

1) u. 2) l. c.

3) Cf. die neuen Versuche mit Röntgenstrahlen von Försterling. Centralbl. f. Chir. Nr. 19. 1906.

Zelllebens, der für die Vermehrung von grösster Wichtigkeit ist und während derselben noch an Bedeutung für die gesamte Existenz der Zelle gewinnt.

D. Wirkung der Radiumstrahlen auf künstlich veränderte Gewebe.

Abnormes Wachstum wurde ausser durch Erzeugung von Wundheilungsprocessen auch auf anderem Wege hervorgerufen. Insbesondere waren es thermische, mechanische und chemische Reize, die auf bequeme Weise gestatteten, Proliferationen auszulösen, welche allerdings z. T. von stärkeren entzündlichen Erscheinungen begleitet waren und daher mehr Komplikationen aufwiesen.

In anderem Zusammenhange ist über diese Experimente bereits in einer früheren Publikation [1]) berichtet worden, doch bedürfen die Mitteilungen speciell für die Ziele dieser Arbeit einer wesentlichen Ergänzung.

Als das wirksamste Verfahren erwies sich das Gefrieren der Gewebe, welches in der Weise vorgenommen wurde, dass ein Chloräthyl- oder Aetherspray solange auf eine bestimmte Stelle der Haut gerichtet wurde, bis ein weisser Schleier die oberflächliche Vereisung des betreffenden Gebietes anzeigte. Sodann wurde durch Auflegen der Finger oder warmer Bäusche abgetaut. Bei der Meerschweinchenhaut genügte schon ein ganz flüchtiges, wenige Sekunden langes Gefrieren, während die Kaninchenhaut nur dann mit der gewünschten Lebhaftigkeit reagierte, wenn die Vereisung etwa $^1/_4$ Minute hindurch aufrecht erhalten wurde. Nach kürzerem Gefrieren war der Effekt ein wesentlich schwächerer.

Die nächste Folge dieser Behandlung war eine reaktive Hyperämie, der sich — namentlich nach mehrfacher Wiederholung der Procedur — eine Dermatitis mit ungewöhnlich starker Neigung zur Wucherung der Zellen, namentlich der Epithelien anschloss. Durch Variation der Dosierung, durch Aenderung der Häufigkeit des Gefrierens, der Pausen zwischen den einzelnen Akten, oder der Dauer der Vereisung konnte man mannigfache Formen der Reaktion hervorrufen, die sich auch durch ihre verschiedene Resistenz gegen die Radiumwirkung auszeichneten. Es seien im Folgenden nur zwei

1) Zur lokalen Sensibilisierung und Immunisierung der Gewebe gegen die Wirkung der Radiumstrahlen. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 27 und 28. 1905.

Methoden berücksichtigt, welche die Differenzen der Wirkung, die durch die verschiedenen Arten des Gefrierens zu erzielen sind, am charakteristischsten wiedergeben.

Lässt man die Haut nur 2—3 mal täglich gefrieren, so kommt allmählich nach 4—5 Tagen eine Verdickung derselben zu Stande, die bei Fortsetzung des Versuches bis zum 10. Tage etwa steigerungsfähig ist und dann stabil bleibt. Die entzündlichen Erscheinungen nehmen in den ersten Tagen zu, nach dem 10. aber wieder ab, selbst wenn die Behandlung noch regelmässig weiter fortgeführt wird. Die Wucherung betrifft zwar vorwiegend die Epidermis, doch erstreckt sie sich in schwächerem Masse auch auf das Corium, während der Knorpel anscheinend ziemlich unverändert bleibt. Dabei treten an den Zellen sehr merkwürdige Veränderungen auf, indem nicht nur alle denkbaren pathologischen Variationen des Zellteilungsaktes vorkommen, sondern auch abnorme Anhäufungen von Kernen in einem Zellkörper, welche das histologische Bild oft geradezu beherrschen, so dass namentlich in der Epidermis manchmal mehr vielkernige als einkernige Epithelien zu sehen sind. Im Bindegewebe ist diese „Riesenzellbildung" weit seltener.

Aeltere Untersuchungen von Fürst[1]), mir[2]) und S. Stiassny[3]) lehrten, dass die hier entstehenden Riesenzellen auf einer abnormen Vervielfältigung der Kerne ohne eine entsprechende Bildung von Zellzwischenwänden beruhen und nicht durch Konfluenz mehrerer Zellen gebildet werden, also auch in gewissem Sinne einen pathologischen Teilungsvorgang repräsentieren. Gerade deshalb schien mir ihr Verhalten gegenüber der Radiumstrahlung interessant zu sein.

Wurde die Kältebehandlung 2—3 mal täglich vorgenommen und am 4.—5. Tage aufgegeben, so machte die Hyperplasie noch durch 2—3 Tage weitere Fortschritte, um dann einige Tage stabil zu bleiben und sich darauf langsam binnen 3 Wochen fast zur Norm zurückzubilden, während die Entzündungserscheinungen — die Hyperämie rascher als die Leukocyteninfiltration — schon bald nach dem letzten Gefrierungsakte abnahmen. Wenn aber die Kälte-

1) E. Fürst, Ueber die Veränderungen des Epithels durch leichte Wärme- und Kälteeinwirkungen beim Menschen und Säugetiere. Ziegler's Beiträge Bd. 24.

2) Bruns' Beiträge Bd. 34 und Arch. f. mikroskop. Anatomie und Entwickelungsgeschichte. Bd. 61.

3) S. Stiassny, Ueber die Veränderungen der Zellen etc. Zeitschr. f. Heilkunde. 1904. H. 6 und: Ueber die Wirkung geringgradiger Kältetraumen etc. Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 9.

traumen noch über den 5. Tag hinaus angewandt wurden, so entstand gewöhnlich eine ausgedehnte Nekrose der Epidermis, auch der obersten Coriumschichten, doch wurde der Defekt, selbst wenn weiter gefroren wurde, unglaublich rasch durch Wucherung der randständigen Epithelien nicht nur ersetzt, sondern noch überkompensiert, so dass am 10. Tage eine besonders dicke Epithelschichte an der früher nekrotisch gewesenen Stelle vorhanden war. Es dürfte dieser Vorgang vielleicht das schnellste Wachstum repräsentieren, welches auf experimentellem Wege überhaupt zu erzielen ist und wohl jenem der malignesten Tumoren gleichkommen.

Anders gestaltete sich der Verlauf der Reaktion, wenn man die Haut an einem Tage häufig, z. B. 8 mal in 1 stündigen Pausen gefrieren liess. Dann kam es schon binnen 24 Stunden zu einer merklichen Verbreiterung der Epidermis mit Riesenzellenbildung. Diese Veränderung erreichte am 3. Tage ihren Höhepunkt, worauf es zu kleinen, nur mikroskopisch sichtbaren Nekrosen kam, und vom 4. bis 5. Tage an kehrte die Haut wieder langsam zur Norm zurück. Hier ging die Zu- und Abnahme der Entzündungserscheinungen der Vermehrung und Verminderung des Wachstums genauer parallel, als im vorigen Falle.

Man kann nun den im Vorstehenden beschriebenen Process, welche Verlaufsart desselben auch gewählt wird, durch die Radiumstrahlen auf mehrfache Weise beeinflussen, je nachdem ob man während des Höhepunktes der Reaktion auf das Kältetrauma bestrahlt, oder solange vor dem Eintritte desselben, dass sie mit einem bestimmten Zeitpunkte der Latenzzeit, eventuell mit dem Ende der letzteren, oder mit dem Stadium der radiogenen Dermatitis zusammenfällt. Eine Sonderstellung nimmt das Gefrieren bei bereits bestehenden Radiumnekrosen ein.

Wird die Kapsel während der deutlichen Reaktion auf die Kältebehandlung der Haut aufgelegt, so haben ganz kurze — bei unserer Versuchsanordnung 1—2 Minuten lange — Bestrahlungen keinen deutlichen, eher einen die Wucherung fördernden Einfluss, 4—5 Minuten lange hingegen schon eine merkliche Vermehrung der Neigung des Reteepithels zum Zerfalle zur Folge. Am meisten ist dies nach Belichtung während der protrahierten Kältebehandlung zur Zeit der regenerativen Wucherung zum Ersatze der Nekrosen ausgeprägt, doch ist die Wirkung erst nach etwa 10—12 Tagen, wenn das Gewebe bereits teilweise zur Norm zurückgekehrt ist, wahrzunehmen. Wenn die Kältedermatitis fast abgelaufen ist, setzt

die radiogene ein und tritt nun intensiver auf, als sonst, sowohl in Bezug auf die reinen Entzündungserscheinungen, wie auf die zelligen Degenerationen, die namentlich in der Epidermis beträchtlich gesteigert sind. Nach 8maliger Vereisung an einem Tage ist etwas Aehnliches, aber weniger deutlich zu sehen.

Weit günstiger für die Beobachtung der Bestrahlungsfolgen ist die Anwendung etwas längerer Expositionszeiten, nach denen die Latenzdauer eine entsprechend kürzere ist, so dass noch Riesenzellen in der Epidermis vorhanden sind, und eine unverhältnismässig grössere Verstärkung der degenerativen Wirkung auf die Zellen stattfindet. Im Allgemeinen ist das 8 malige Gefrieren an einem Tage mehr für Untersuchungen geeignet, bei denen man den Effekt der Bestrahlung von jenem der Kältebehandlung möglichst getrennt studieren will, da die Haut dann binnen kurzem fast wieder normal wird, während die protrahierte Kältebehandlung, namentlich nach Anwendung langer Expositionen den Einfluss der Strahlen auf die Riesenzellen demonstrieren lässt.

Das Gesamtergebnis der Versuche über die Bestrahlung des nach Kältetraumen wuchernden Gewebes lässt sich dahin zusammenfassen, dass der Zerfall der Zellen sowohl am Protoplasma, wie an den Kernen auffallend früh beginnt, wobei speciell die polynukleären Epithelien, deren Kerne selbst beim Uebergange in die Erfrierungsnekrose relativ lange erhalten bleiben, durch die Radiumwirkung in ihrer Struktur am raschesten und schwersten geschädigt werden. Ihre Kerne schrumpfen unter Bildung perinukleärer Vakuolen, das Chromatin tritt sehr bald aus ihnen aus — wobei ihre Grenzen verschwommen werden — und durchsetzt den Protoplasmaleib diffus in Gestalt feinster Körnchen. Das Bindegewebe wird weniger beeinflusst, als das Epithel, von dem wieder die Zellen des Rete Malpighii und der Haarbälge stärker leiden, jene der Hautdrüsen länger verschont bleiben. Im Corium ist es vor allem der Grad der leukocytären Infiltration, der neben dem Wachstume die Intensität der Schädigung bestimmt. Die gruppierte Anhäufung, welche die Rundzellen in vielen Fällen zeigen und der entsprechend der Zerfall namentlich der bindegewebigen Elemente an verschiedenen Stellen deutliche Differenzen aufweist, erleichtert das Erkennen einer engen Beziehung der Infiltrationsstärke zur intensiveren Reaktion der freien

Gewebszellen. Letztere ist wenigstens zum Teile an den stärkeren Zerfall der Leukocyten gebunden. Speciell beim Vergleiche der Tiefenwirkung ist dies ganz besonders deutlich zu sehen, indem eitrig infiltrierte Subcutis- oder Muskelpartien in einer Distanz von der Oberfläche zerstört werden, in der sie nach derselben Strahlendosis ohne Vorbereitung durch Kälteapplikation völlig intakt bleiben. Es verdient übrigens hervorgehoben zu werden, dass der Zerfall der Leukocyten nach der Radiumwirkung ein intensiverer war, als er nach dem Gefrieren auftrat; sonst liessen sich an ihnen histologisch keine Unterschiede im Effekte der sonst doch recht verschieden wirkenden Traumen konstatieren. Die Leukocyten reagierten im Gegensatze zu den fixen Gewebszellen auf beide Reize qualitativ in analoger Weise. Bemerkenswert ist ferner der Umstand, dass die durch das Gefrieren zum Wachstume angeregte Haut bereits nach relativ schwachen Belichtungen ein sekundäres Umsichgreifen der Nekrosen an der Oberfläche zeigt, ferner dass letzteres nach starken Bestrahlungen eine ganz ungewöhnliche Ausdehnung erlangen kann.

In einer früheren Mitteilung[1]) berichtete ich bereits, dass allerdings nach einer abnorm energischen Kältebehandlung Nekrosen auftreten, welche schliesslich eine 11 mal grössere Oberfläche umfassten, als beim Kontrollversuch mit normaler Haut. (Es war an 2 Tagen 8 mal in 1 stündigen Pausen gefroren und 24 Stunden bestrahlt worden).

Eine vermehrte Läsionsfähigkeit der Gefässe durch die Bestrahlung war im selben Masse zu konstatieren, in dem die Endothelien von den Kältetraumen verändert worden waren. Es kommt nach letzteren nämlich zur Vergrösserung der einzelnen Zellen und Lappung der Kerne; die Anordnung in einer Schichte bleibt aber erhalten, wenn auch oft im mikroskopischen Bilde dadurch Mehrschichtigkeit vorgetäuscht wird, dass die Kerne der zusammengepressten Zellreihen nicht in gleicher Höhe stehen. Es entfallen dann thatsächlich auf den Gefässquerschnitt mehr Kerne als sonst, was dadurch ermöglicht wird, dass sich die Basalfläche der einzelnen Endothelien verschmälert. Auf diese Weise kann der Endothelbelag wuchern ohne mehrschichtig zu werden. Wenn dies nun der Fall ist, so sind die Gefässe gegen die Radiumwirkung sehr

1) Deutsche med. Wochenschr. Nr. 27 u. 28. 1905.

empfindlich, die Intima geht leicht zu Grunde, wodurch schliesslich die Blutcirkulation unterbrochen wird.

Ein Teil der stärkeren Reaktion des gefrorenen Gewebes mag daher auf Rechnung der erhöhten Sensibilität der Gefässe und der hierdurch bedingten Ernährungsstörungen zu setzen sein, allein ein Faktor von ausschlaggebender Bedeutung kann hierin nicht erblickt werden, da die Nekrosen gerade nach dem Gefrieren einen so grossen Umfang erreichen können, dass sie weit über jenen Bezirk hinaus reichen, welcher von den Strahlen selbst getroffen wurde. Einer interessanten Beobachtung habe ich bereits in der oben citierten Publikation über die Sensibilisierung der Gewebe gegen die Radiumwirkung Erwähnung gethan, dass nämlich die gegen letztere allerempfindlichsten Zellen, die nach dem Eintritte der Kältenekrose sich rapid regenerierenden Epithelien, gegen Kältereize ausserordentlich resistent sind, dass also die Zunahme der Empfindlichkeit gegen das eine Trauma mit einer Abnahme derselben gegen das andere Hand in Hand geht.

Ganz andere Resultate erhält man, wenn man die Bestrahlung dem Gefrieren soweit vorausschickt, dass die Reaktion auf letzteres, bereits in das Stadium der Latenz der Radiumwirkung fällt. Besonders charakteristisch sind die Ergebnisse, wenn man die Applikation des Aethersprays 8 mal in 1 stündigen Pausen nach Ablauf von ca. $^2/_3$ der Latenzzeit vornimmt. Es ist dann normalerweise als Folge des Gefrierens eine rasch — binnen 24 Stunden deutlich werdende, am 3. Tage den Höhepunkt erreichende — Epidermiswucherung mit lebhafter Riesenzellenbildung, aber geringer, makroskopisch nicht wahrnehmbarer Degeneration der Epithelien zu erwarten.

Nach Massgabe der angewandten Expositionsdauer bleibt nun im Bereiche der Bestrahlung die Vermehrung der Zellen in verschiedenem Grade hinter der Umgebung zurück, welche, wie gewöhnlich, hypertrophiert. Die Hemmung des Wachstums zeigt sich auch im Ausfalle der pathologischen Kernteilungen, die zur Riesenzellenbildung führen. Demgemäss sind fast gar keine polynukleären Epithelien im belichteten Bezirke zu finden. War die Strahlendosis so gross, dass es zu einer Epidermisnekrose kommt, so tritt diese rascher und in et-

was grösserem Umfange auf, als normalerweise, wird aber nicht so gross, wie nach der Belichtung bei bereits bestehender Kältehypertrophie. Insbesondere ist der Unterschied nach sehr kräftigen Dosen (z. B. 1-tägigen Expositionen) deutlich. Die Strahlenmenge, welche nötig ist, um überhaupt Nekrosen hervorzurufen, ist kleiner, als bei unverändertem, aber grösser, als bei vorher gefrorenem Gewebe.

Nimmt man die Applikation des Sprays nach demselben Modus, in einem früheren Stadium der Latenzzeit vor, so ist der hemmende Einfluss der Bestrahlung auf die Wucherung nach schwachen Dosen ein geringerer; nach langen Expositionen ist dieser Unterschied weniger bedeutend, weil deren Latenzzeit nicht viel grösser ist, als die Entwickelungsdauer der Kältedermatitis.

Coincidiert das Gefrieren mit dem Höhepunkt der Reaktion auf die Belichtung, so kommt es ausserordentlich leicht zu Nekrosen, die im bestrahlten Gebiete tiefer ausfallen und rascher auftreten, als in der Umgebung. Die Degeneration der Zellen zeigt jedoch weder das charakteristische Merkmal des radiogenen Zerfalles, die „leukocytenfreien", homogenen Bezirke, die das Endstadium der Mortifikation darstellen, noch die Ueberflutung mit Rundzellen und Chromatintrümmern, welche die erfrorenen Gewebsteile kennzeichnet, sondern führt zu Bildern, welche die Mitte zwischen den angeführten Symptomen beider Traumen halten, indem sich mässige Infiltration mit kompleter Auflösung der Zellen verbindet.

Wählt man eine protrahierte Gefriermethode, etwa die je 2—3 malige Vereisung an 10 aufeinander folgenden Tagen, so tritt die hemmende Wirkung der Radiumstrahlen am stärksten in Erscheinung, wenn man 5—6 Tage vor dem Ende der Latenzzeit mit der Vorbehandlung beginnt. Bei langen Expositionen kann es sich demgemäss empfehlen, vor der Bestrahlung mit dem Gefrieren anzufangen, wobei dann zunächst eine gewisse Hypertrophie zu Stande kommt, worauf eine vermehrte radiogene Degeneration, respektive Nekrose der Zellen erfolgt, nach der jedoch die Regeneration ausserordentlich verzögert ist. Aus den Experimenten ist somit eine auffallende Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der Studien über die Radiumwirkung auf die Wundheilung zu ersehen: Die durch

die Kältetraumen hervorgerufene Proliferation des Gewebes macht dasselbe ebenso wie die bei dem Ersatze von Substanzverlusten entstehende gegen die Bestrahlung sehr empfindlich, so dass es rascher degeneriert und leichter, so wie in grösserer Tiefe und in weiterem Umkreise nekrotisch wird. Die Belichtung mit Radium dagegen hemmt den wachstumsfördernden Einfluss des Gefrierens, was sich an dem Ausbleiben der Vermehrung sowohl der ganzen Zellen, wie auch ihrer Kerne erkennen lässt.

Bemerkenswert ist, dass nur dann die Radiumnekrose eine abnorme Ausdehnung gewann, wenn zur Zeit der Exposition bereits eine beträchtliche Hyperplasie der Epidermis vorhanden war, dass somit die vermehrte Tendenz des radiogenen Zerfalls parallel mit dem Grade der Wucherung des Gewebes steigt. Wenn man zuerst bestrahlte und dann den Spray applicierte, wurde die Tendenz zum Fortschreiten an der Oberfläche nicht vermehrt. Zweifelsohne beruht daher die Erhöhung der Progredienz darauf, dass das pathologische Gewebe bei der radiogenen Zerstörung eine stärkere Noxe für die Umgebung darstellt, als das normale. Angesichts der vermehrten Wachstumsenergie, welche die Kältetraumen erwecken, wäre zu erwarten, dass, selbst wenn das neugebildete Gewebe dem Untergange anheimfällt, dennoch immer wieder genügender Ersatz geschaffen und so das Weiterschreiten im gefrorenen Gebiete erschwert, statt erleichtert wird. Gerade das Gegenteil findet aber statt.

Einen weiteren Beweis dafür, dass die Ursache der Progredienz sowie der langsamen Heilung der Radiumwunden in dem Einflusse des Krankheitsherdes zu suchen ist, erblicke ich in folgenden Beobachtungen: Steigert man die Kältetraumen durch häufigere Applikation und längeres Aufrechterhalten der Vereisung, so kann man das bestrahlte Gebiet mit seiner nächsten Umgebung durch Erfrieren zur Mortifikation bringen. Diese Nekrosen werden nun ziemlich rasch abgestossen und die resultierenden, umfangreicheren Wunden zeigen einen guten, gegen die Norm sogar vermehrten Heiltrieb. Ebenso lässt sich durch Excision der erkrankten Partie auf chirurgischem Wege, obwohl auch dadurch der Substanzverlust vergrössert wird, ein viel schnellerer Verschluss des

senzellen. Es war etwas Oedem, aber nur eine sehr geringe Leukocytose vorhanden, dementsprechend das Corium wenig, die Epidermis — für kleine Dosen — deutlich sensibilisiert. Eine Herabsetzung der Empfindlichkeit war erst nach mindestens zweiwöchentlicher Fortführung der Behandlung zu erzielen, aber nur für die Epidermis; das Corium, welches sich in der zweiten Woche etwas verdickte, wurde im Gegensatze zu letzterer sogar etwas sensibler, so dass also die normalen Differenzen der Resistenz zwischen beiden im Verlaufe des Verfahrens allmählich abnahmen. Bemerkenswert ist an dieser Methode die Möglichkeit, die Empfindlichkeit zweier Gewebe durch dieselbe Procedur zur gleichen Zeit im entgegengesetzten Sinne zu verändern, was eben darauf basiert, dass das Bindegewebe erst dann zu wuchern beginnt, wenn das Epithel sich schon im Stadium der Anpassung befindet.

Auch durch starke Schwankungen in der Blutfüllung der Organe liess sich die Resistenz der Gewebe gegen die Radiumstrahlen deutlich beeinflussen.

Wurden Kaninchenohren durch Gummifäden täglich etwa 10 bis 12 Stunden nach den Vorschriften von Bier gestaut, sodann lange wieder frei gelassen, bis das Oedem verschwunden war, und diese Procedur etwa 2 Wochen lang wiederholt, so begann das Bindegewebe zu wuchern, es blieb anhaltend reichlich von Leukocyten durchsetzt und erwies sich in diesem Stadium als sehr empfindlich gegen die Belichtung, namentlich gegen mittlere Dosen. Die Epidermis nahm sowohl an der Verdickung, wie an der Sensibilisierung weniger teil. Worauf das Wachstum, welches durch die Stauung erzeugt wurde, beruht, ist nicht leicht zu sagen. Es könnte sowohl auf die Spannungsänderung im Gewebe (nach Ribbert), wie auch auf toxische Einflüsse des geänderten Stoffwechsels zurückzuführen sein, durch welche die Zellen sicher geschädigt werden, da sie bei entsprechend protrahierter Stauung zu Grunde gehen. Wahrscheinlich spielen beide Faktoren eine gewisse Rolle. Es ist mir sogar plausibel, dass die Ueberempfindlichkeit weniger durch die ziemlich langsame Wucherung als durch eine chemische Läsion der Zellen verursacht wird.

Wurde jedoch 24 Stunden ununterbrochen gestaut, so dass ein enormes Oedem entstand und die Kapsel, womöglich noch während die Ligatur lag, appliciert, dann erwies sich das ganze Ohr in allen seinen Schichten als unterempfindlich,

so dass etwa die doppelte Strahlendosis zur Hervorbringung einer bestimmten Veränderung nötig war, wie vor der Stauung. Schon am nächsten Tage war nach dem Verstreichen des Oedems die Empfindlichkeit wieder die normale. Hierdurch konnte also zur Evidenz bewiesen werden, dass ein starker Austritt von Flüssigkeit in die Gewebsspalten die Resistenz der Zellen sehr wesentlich erhöht, offenbar deshalb, weil sie auseinander gedrängt werden, und auf jede einzelne eine geringere Strahlenmenge entfällt als sonst, vielleicht auch infolge eines direkt schützenden Einflusses des Wassers. Wenn man aber dasselbe Verfahren etwa 1 Woche hindurch fortsetzt und nur 2—3 Stunden täglich die Stauung unterbricht, um eine zu schwere Ernährungsstörung, die zu Nekrose führen würde, zu vermeiden, so sammeln sich die Leukocyten im Gewebe in grosser Zahl an, zerfallen reichlich, was sich an einer enormen Menge von Chromatintrümmern erkennen lässt, und nun ist abermals eine Ueberempfindlichkeit vorhanden, die sich durch einen rascheren und tieferen Zerfall — namentlich des Coriums und der Subcutis — kund giebt. Diese Methode bildet also insoferne eine Ausnahme, als bei ihr zuerst eine Erhöhung, dann eine Erniedrigung der Resistenz zu erzielen ist, nicht umgekehrt, wie sonst. Bei weiterer Fortsetzung des Verfahrens kommt es allerdings wieder offenbar auf dem Wege der Anpassung zu einer Vermehrung der Widerstandsfähigkeit.

Wie durch die Stauung konnte auch durch temporäre Verminderung der Blutzufuhr, durch öftere Erzeugung kurzdauernder, aber möglichst vollständiger künstlicher Blutleere erst eine Vermehrung, dann eine Verminderung der Sensibilität des Gewebes gegen die Radiumwirkung hervorgerufen werden. Zu diesem Zwecke wurden ebenfalls Kaninchenohren als das bequemste Testobjekt zwischen zwei Brettchen gequetscht, bis das Blut thunlichst ausgepresst war, dann eine Gummiligatur nach Art des Esmarch'schen Schlauches um die Ohrwurzel geschlungen und nach $^1/_2$ Stunde wieder entfernt. Der Anämie folgte stets eine lebhafte Hyperämie, die längere Zeit anhielt, und gerade der reaktiven Gefässüberfüllung nach der Absperrung des Blutes mag das Wachstum der Reteepithelien zuzuschreiben sein, welches binnen 2 Wochen zu einer merklichen Verdickung der Epidermis führte. Das Corium wurde wenig verändert. Dementsprechend blieb seine Resistenz gegen die Bestrahlung an-

nähernd normal, während die Epidermis gegen kleine Dosen empfindlicher wurde. Bei weiterer Fortsetzung der Behandlung trat aber auch hier Anpassung und parallel damit eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit des Epitheles auf.

Wenn jedoch statt der temporären, hochgradigen Anämie eine mässige, aber lange anhaltende, mehrere Tage dauernde, angewendet wurde, so war eine nicht unbeträchtliche Ueberempfindlichkeit, speciell des Coriums, die Folge. Auch die Epidermis war — freilich weniger prägnant — sensibilisiert.

Am deutlichsten trat die Abnahme der Resistenz bei schwachen Dosen zu Tage (d. h. bis zu $^1/_2$ stündigen Expositionen). Wurde die Bestrahlung erst unmittelbar nach der Beendigung der Anämisierung vorgenommen, so war die Differenz geringer, als wenn die Blutleere noch in die Expositionszeit fiel; noch mehr sank sie, wenn die Anämisierung erst nach der Belichtung begonnen wurde. Daraus geht hervor, dass die Schädigung der Zellen durch die längere Herabsetzung der Ernährung wohl eine gewisse Rolle spielt, dass aber neben ihr als nicht zu unterschätzender Faktor auch die Abnahme der Blutmenge in Betracht zu ziehen ist. Zum mindesten scheint die Verminderung des Flüssigkeitsgehaltes der Gewebe nicht gleichgiltig zu sein, möglicherweise kommt dem Blute aber noch eine besondere Schutzkraft zu, deren das anämisierte Gewebe beraubt wird. Dementsprechend wird auch bei langer kontinuierlicher Anämisierung vor allem der vaskularisierte Teil, das Bindegewebe, sensibilisiert, während nach fraktionierter Anwendung der Blutleere, wie erwähnt, hauptsächlich infolge der reaktiven Hyperämie das Epithel fast ausschliesslich wuchert und empfindlicher wird.

Einen wichtigen Unterschied zwischen den Konsequenzen der thermischen und der drei angeführten „mechanischen" Reize möchte ich noch hervorheben. Während nach den Kälte- resp. Wärmetraumen das Umsichgreifen der radiogenen Nekrosen, wie es nach starken Dosen stattfindet, beträchtlich erleichtert und vermehrt war, konnte eine ähnliche Zunahme weder durch Stauung noch durch Anämisierung oder Beklopfen in einem merklichen Grade erzielt werden. Da auch bei der Wundheilung trotz grosser Empfindlich-

keit des jungen, neugebildeten Gewebes gerade die Progredienz der Mortifikation bei weitem nicht so gesteigert war, wie nach Kältetraumen, so ist wohl der Schluss berechtigt, dass die von den thermischen Reizen geschädigten Zellen eine Art von Sonderstellung einnehmen, indem sie unter dem Einflusse des Radiums auf die Umgebung schädlicher einwirken, als normales Gewebe, wie wir dies bereits ausgeführt haben. Dass nicht eine erhöhte Empfindlichkeit der den Radiumnekrosen benachbarten Gewebsteile, die ja ebenfalls durch die thermischen Reize verändert wurden, die Ursache des Fortschreitens bildet, war schon deshalb anzunehmen, weil nachträgliches Gefrieren der vorher in normalem Zustande bestrahlten Haut, wie wir gesehen haben, nicht die sekundäre Vergrösserung des Bestrahlungseffektes steigert, wie die Belichtung des vorher gefrorenen Gewebes im Stadium der deutlichen Reaktion dies thut.

Eine wesentliche Ergänzung zu den bisher besprochenen Methoden, welche eine willkürliche Beeinflussung der Empfindlichkeit des Gewebes gegen die Radiumstrahlen nach verschiedener Richtung hin gestatteten, stellen die Versuche, dasselbe Ziel durch chemische Noxen zu erreichen, dar. Sie zerfallen in 2 Gruppen, die sich prinzipiell von einander unterscheiden, je nachdem, ob Substanzen gewählt wurden, welche schon an und für sich ähnliche Erscheinungen an den Geweben hervorrufen, wie die Bestrahlung selbst, oder andere Körper, welche Entzündungen bewirken, die von der radiogenen sich beträchtlich unterscheiden. Diese letzteren Mittel lassen sich wieder in 2 Kategorien einteilen, in solche, die unter dem Einflusse der Strahlen erst jene Eigenschaften gewinnen, die sie zur Sensibilisierung der Gewebe befähigen und andere, die in diesen aus eigener Kraft Reaktionen auslösen, welche die Wirkung des Radiums begünstigen.

Die letztgenannten Substanzen schliessen sich bezüglich der Vorgänge, auf welchen die durch sie veranlasste Zunahme der Empfindlichkeit basiert, unmittelbar an die thermischen und mechanischen Reize an. Als Testobjekte wurden die beiden bekanntesten Mittel, welche aseptische Entzündungen hervorzurufen im Stande sind, verwendet: Crotonöl und Terpentinöl.

Ganz leichte Einreibungen mit diesen Flüssigkeiten, von denen namentlich die erstere nur in ganz minimalen Quantitäten (tropfenweise) gebraucht werden durfte, führten bei täglich 2—3maliger

Reizung des Gewebes eine Benarbung sogar mit keloidartiger Wucherung des Bindegewebes und Verdickung der Epidermis zu Stande kam. Die betreffende Hautstelle war nun gegen die Radiumbestrahlung ebenso unterempfindlich, wie nach protrahierter Kältebehandlung. Also auch hier zeigte es sich, dass der Anpassungsprocess an ganz anders geartete Traumen trotz vermehrten Wachstums die Gewebe gegen die Radiumwirkung resistenter zu machen, also „relativ" zu immunisieren vermag. Länger dauerte es, bis das mildere Verfahren, das nur die Epidermis sensibilisierte, zur Unterempfindlichkeit führte. Dann begann das Corium empfindlicher zu werden, so dass, wie nach fortgesetztem Beklopfen, auch hier schliesslich die Differenzen der Reaktionsfähigkeit zwischen Epithel und Bindegewebe schwanden. Als wichtigstes Ergebnis dieser Versuche wäre hervorzuheben, dass der Effekt der chemischen Reize dem der mechanischen nahe kommt und gleich letzterem von jenem der thermischen Traumen in einem Punkte sich unterscheidet, nämlich darin, dass es nicht gelingt, ein so mächtiges Umsichgreifen der radiogenen Zerfallsprocesse zu erzeugen, wie es insbesondere durch die Gefriermethode möglich war.

v. Tappeiner[1]) und seine Schüler sowie Dreyer[2]) u. A. haben für Licht, Kothe[3]) für Röntgenstrahlen den Nachweis erbracht, dass die Anwesenheit von fluorescierenden Substanzen im Gewebe die Empfindlichkeit derselben gegen die genannten Strahlenarten erhöht. Ich konnte seinerzeit berichten, dass Lecithin, welches der Radiumkapsel längere Zeit hindurch exponiert wurde, nicht nur, wie Schwarz bereits beobachtet hatte, zersetzt wird, sondern auch die Eigenschaft erhält, das Gewebe ähnlich zu verändern, wie dies unter den Einflüssen der Strahlen selbst geschieht. Infolgedessen war es naheliegend, Eosin- und Lecithininjek-

1) Jodlbauer und v. Tappeiner, Ueber die Beteiligung des Sauerstoffs bei der photodynamischen Wirkung fluorescierender Stoffe. Münch. med. Wochenschr. Nr. 26. 1904.

2) Dreyer, Lichtbehandlung nach Sensibilisierung. Dermatolog. Zeitschr. 1903. Bd. 10.

3) Kothe, Ueber den Einfluss photodynamischer Substanzen auf die Wirkung der Röntgenstrahlen. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 40.

tionen zu Sensibilisierungszwecken zu verwenden.

Ich habe bereits in der oben citierten Publikation[1]) über einen Teil der Ergebnisse soweit referiert, dass ich mich hier auf eine kurze Rekapitulation des dort Mitgeteilten beschränken kann und nur die neuen Resultate an geeigneter Stelle etwas ausführlicher zu erörtern brauche. Das Eosin wurde nur in 1‰—1% alkoholischer Lösung entweder der Haut aufgepinselt oder intra- resp. subkutan injiciert. Das Aufpinseln blieb erfolglos, intrakutane Injektionen aber erhöhten die Wirkung der Radiumstrahlen auf die Kaninchenhaut, wenn die Einspritzung unmittelbar, oder höchstens 2—3 Tage vor der Applikation der Kapsel vorgenommen wurde, aber nur nach langer (mindestens 6—12stündiger) Exposition, die umso mehr ausgedehnt werden musste, je schwächer das Radiumpräparat war; dabei erwies sich die Dauer der Bestrahlung als derjenige Faktor, von dem die Stärke der „Sensibilisierung" am meisten abhängt (d. h. mehr als von der Konzentration der Eosinlösung, oder der Strahlungsintensität). Injektionen vorbestrahlter Eosinlösungen in normales Gewebe, oder unveränderten Eosins in vorbestrahles Gewebe hatten keinen Effekt.

Nach Interpolation von Gazebäuschchen zwischen Kapsel und Haut wurde entsprechend der Herabsetzung des Gesamteinflusses der Strahlen auch die Sensibilisierung durch das Eosin vermindert, nach Zwischenschaltung von Stanniolplättchen blieb sie dagegen in auffallend tiefen Schichten wirksam, indem gerade die penetrationsfähigsten Strahlen am wenigsten geschwächt wurden. Als neue Thatsache kommt aber nun hinzu, dass Injektionen bestrahlten Eosins in bestrahltes Gewebe ebenso gut sensibilisierend wirken, wie die gemeinsame und gleichzeitige Belichtung des Eosins und des Gewebes bei der Bestrahlung der Haut unmittelbar nach der Einspritzung der Lösung. Dies beweist, dass der „sensibilisierende" Einfluss des Eosins nicht etwa auf einer Transformation der Strahlen in eine biologisch wirksamere Form beruht, sondern auf Eigenschaften des Eosins, die es unter dem Einfluss des Radiums gewinnt und vermöge deren es die pathologischen Processe, welche von letzterem in den Zellen hervorgerufen werden,

1) Zur lokalen Sensibilisierung und Immunisierung der Gewebe gegen die Wirkung der Radiumstrahlen. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 27 u. 28. 1905.

fördert, d. h. verstärkt und beschleunigt. Fraglich war noch, ob es sich hiebei, wie wir auf Grund der Untersuchungen Straub's vermuteten, um eine Oxydationswirkung handelte, oder um einen anderen, unbekannten Vorgang. Zur Entscheidung wurde folgendes Experiment angestellt. Einer 1 % Eosin-Lösung wurde während der Bestrahlung wiederholt durch Schütteln mit Luft neuer Sauerstoff zugeführt, aus einer zweiten durch vorsichtiges Erwärmen die Luft nach Möglichkeit ausgetrieben, beide Portionen isoliert durch ein dünnes Deckgläschen bestrahlt, welches bei der 2. Lösung den Zweck hatte, einen luftdichten Abschluss zu bilden, bei der anderen aber nur deshalb interpoliert wurde, um die Intensität der Bestrahlung in beiden Fällen gleich zu gestalten. Darauf wurde die sensibilisierende Wirkung beider Lösungen geprüft und es zeigte sich, dass diejenige, welcher mehr Sauerstoff zugeführt worden war, einen merklich stärkeren Effekt hatte, als die andere. Dieser Versuch scheint mir sehr zu Gunsten der Straub'schen Anschauungen zu sprechen.

Welche Rolle die Fluorescenzfähigkeit des Eosins bei dem ganzen Processe spielt, ist vorläufig noch unentschieden, jedenfalls ist sie nicht eine direkte, so dass etwa ein im Eosin vom Radium erzeugtes Fluorescenzlicht durch seine biologische Wirkung die des Radiums verstärkt, oder es ist zum mindesten dieser Faktor nicht der einzige.

Das histologische Bild der Radiumdermatitis nach der Sensibilisierung differierte gegen jene bei normalem Gewebe qualitativ nicht wesentlich, nur die Entzündungserscheinungen (Leukocytose und Hyperämie) waren relativ stärker ausgeprägt. Dagegen sprang sehr in die Augen, dass das sensibilisierte Gewebe nach kürzerer Latenzzeit in grösserem Umfange rascher und vollkommener zerfiel, als das normale nach der gleichen Strahlendosis. Die Verstärkung entsprach mehr einer Steigerung der Intensität als einer Verlängerung der Dauer der Bestrahlung, d. h. sie glich mehr jenem einer stärkeren Kapsel bei gleich langer Exposition, als dem einer gleich-kräftigen Strahlenquelle bei längerer Belichtung. 1—2tägige Belichtungen, nach denen es später zur Propagation des radiogenen Gewebszerfalles an der Hautoberfläche kommt, zeigten nach den Eosininjektionen ein eigenartiges Verhalten, indem die Ausbreitung in dem mit der Lösung infiltrierten Gebiete sehr früh und nach relativ

geringen Dosen erfolgte. Dementsprechend nahm das Ulcus unter gewissen Bedingungen die Gestalt der durch das Eosin hervorgebrachten Rötung an, während es sonst kreisförmig zu sein pflegte. Es gelang auf diese Weise ovale, rechteckige und dreieckige Nekrosen zu erzeugen, doch blieben dieselben nur dann längere Zeit in ihrer Form erhalten, wenn man ein so grosses Feld injicierte, dass seine Grenzen etwas ausserhalb jenes Kreises fielen, bis zu welchem sich die Wirkung der Radiumkapsel ohne Sensibilisierung ausgedehnt hätte. In jedem anderen Falle stellte sich binnen kurzem die Kreisform wieder her. War die Injektion eine zu umfangreiche gewesen, so schritt das Ulcus nach allen Seiten hin gleichmässig etwas weiter vor, als normaler Weise, war sie zu klein ausgefallen, so wurde der infiltrierte Bezirk zwar rascher zerstört, doch überschritt die Nekrose alsbald die Grenzen und ergänzte sich zu ihrer gewöhnlichen Gestalt.

Bei Anwendung mehrfach wiederholter Bestrahlungen (Applikation in dosi refracta) war die sensibilisierende Wirkung der Eosininjektionen eine viel geringere, als nach kontinuierlicher Exposition von gleicher Gesamtdauer. Dagegen sei besonders hervorgehoben, dass die Unterschiede zwischen dem Effekte der kontinuierlichen und diskontinuierlichen Bestrahlung nach der Sensibilisierung quantitativ grösser waren, während wegen der grossen Energiemengen, welche nötig sind, um überhaupt eine Sensibilisierung durch Eosin zu erreichen, von einer elektiveren Wirkung der Dosis refracta nicht die Rede sein konnte. Der qualitative Unterschied war also weniger ausgeprägt.

Ausser mit Eosinlösungen war eine Vermehrung der Empfindlichkeit auch mit 10% Lecithinaufschwemmungen erzielt worden, aber ebenfalls nur nach langen (mindestens 12stündigen) Bestrahlungen. Die Injektion unveränderten Lecithins in normales Gewebe hatte keine entzündliche Veränderung zur Folge, wenn nicht etwa durch zu pralle Infiltration eine Ernährungsstörung hervorgerufen wurde. Was jedoch die Konsequenzen der Lecithineinspritzungen in vom Radium verändertes Gewebe anbelangt, so muss ich meine früheren Angaben, dass auch hier keine Verstärkung des Effektes zu Stande kommt, dahin ergänzen, dass unter gewissen Umständen auch reines Lecithin eine solche zu bewirken vermag und zwar dann, wenn man eine ganz schwache Auf-

schwemmung (1—2%) zur Infiltration benützt. Offenbar vermag das reagierende Gewebe die weniger koncentrierten Aufschwemmungen leichter zu zersetzen und dadurch wirksam zu machen, während die koncentrierteren widerstandsfähiger sind, weil das Lecithin aus ihnen in gröberen Flocken ausgefällt wird.

Wir kommen auf diesen Umstand noch später zu sprechen.

Es erübrigt nun noch jener Substanzen zu gedenken, welche schon an und für sich bei der Einverleibung in das Gewebe an demselben ähnliche Veränderungen hervorrufen, wie die Strahlen selbst, also im Stande sind, die biologische Wirkung der letzteren zu imitieren. Nur wenn sie in schwachen Koncentrationen oder in Modifikationen, in denen sie allein noch keinen Effekt haben, verwendet werden, kann man ihren Einfluss einen „sensibilisierenden" nennen, ist diese Grenze überschritten, so handelt es sich um eine Kombination zweier analog wirkender Reize.

Es kommen folgende Stoffe in Betracht:

Bestrahltes oder oxydiertes, oder mit Ricin, resp. (bei Lichtzutritt) mit Salzsäurepepsin behandeltes Lecithin in 1—10% Aufschwemmungen, ferner 1—2% wässrige Cholinlösung eventuell auch salzsaures Cholin von gleicher Koncentration, endlich (nach Schlachta) stark verdünnte Säuren (Salzsäure), oder Alkalien (Kalilauge).

Bezüglich des Lecithins wäre speciell zu bemerken, dass seine Wirkung nicht nur von der Koncentration, sondern auch von der Intensität der Veränderung, welche durch die Vorbehandlung erzeugt wurde, abhängt, während bei den übrigen Körpern eine derartige Komplikation nicht existiert. Die Injektion dieser Substanzen ruft eine Verstärkung der Strahlenwirkung in jeder Beziehung hervor und ähnelt diesbezüglich am meisten dem Effekte der Eosineinspritzungen. Zum Unterschiede von den Injektionen reinen Lecithins ist bei jenen des vorbehandelten keine so grosse Strahlenmenge nötig, um eine Sensibilisierung überhaupt zu erreichen; wenn die Zersetzung eine genügende war, so werden schon die kleinsten Strahlendosen verstärkt. Letzteres ist beim Cholin, sowie bei den schwachen Säuren und Alkalien immer der Fall.

Mit den Injektionen vorbestrahlten Eosins haben die Einspritzungen dieser Mittel noch eine besondere Aehnlichkeit, sie müssen nicht zur Zeit der Belichtung bereits dem Gewebe einverleibt sein, sondern sie können auch einige

Zeit nachher appliciert werden. Dass sie aus diesem Grunde sehr bequeme Sensibilisatoren sind, ist leicht einzusehen. Werden die Substanzen wiederholt injiciert, so kommt es auf die Grösse der Dosen und der Intervalle zwischen den einzelnen Einspritzungen an, ob eine Erhöhung oder eine Herabsetzung der Empfindlichkeit des Gewebes zu Stande kommt [1]). Wählt man die Mengen gross und die Zwischenzeiten klein, so resultiert eine Verminderung der Resistenz, im entgegengesetzten Falle eine Vermehrung derselben, eine relative Immunisierung. Letztere kann durch Injektionen vorbestrahlten Eosins nicht erreicht werden.

Zum Schlusse sei noch erwähnt, dass ausser durch die besprochenen Verfahren auch durch die Radiumstrahlen selbst die Gewebe gegen den Einfluss derselben unterempfindlich gemacht werden können. Während eine Sensibilisierung nicht möglich ist, d. h. einfache kontinuierliche Bestrahlung von keinem anderen Modus an Wirksamkeit übertroffen wird, gelingt es, das Gewebe durch die Bestrahlung gegen dieselbe relativ zu immunisieren. Dies ist auf zweifache Weise durchführbar; entweder indem man Expositionen, welche an und für sich die Haut wohl zu leichter Entzündung bringen, aber nicht zerstören, d. h. für Kaninchenhaut und bei Radiumpräparaten von der Stärke meiner Kapseln Bestrahlungen von 5—10 Minuten Dauer in zeitlichen Abständen wiederholt, welche grösser sind als die Latenzzeit und die Periode der zunehmenden Reaktion, also 4—6 Wochen betragen müssen. Dann ist der Effekt der vorhergehenden Bestrahlung im Abklingen und das Gewebe, wie wir bereits früher gesehen haben, weniger empfindlich geworden. Durch 3—4 malige Wiederholung dieses Vorganges kann die Resistenz namentlich für kleine Strahlenmengen ($^1/_4$—$^1/_2$ stündige Expositionen) beträchtlich erhöht werden, vor allem wird die Epidermis bedeutend schwerer nekrotisch (nach der $1^1/_2$ fachen Bestrahlungsdauer).

Rascher, als diese langwierige Methode führt eine andere,

---

1) Dies gilt natürlich nur für lokale Injektionen, ob auch für solche am Orte der Wahl, ist noch unentschieden, da die diesbezüglichen Experimente noch nicht abgeschlossen sind.

über die ich bereits in früheren Publikationen[1]) berichten konnte, zum Ziele. Wenn man nämlich an einem Tage 10—12 mal 1 Minute währende Belichtungen in 1 stündigen Pausen vornimmt und dies an 4—6 Tagen wiederholt, so erhält man nach etwa 16 tägiger Latenz eine Dermatitis mit Schuppung und leichter Rötung, mit Verstärkung des Haarwuchses und Verdickung der Epidermis. Auffällig ist nun, dass trotz der deutlichen Vermehrung der Reteepithelien dennoch in diesem Stadium keine deutliche Ueberempfindlichkeit eingetreten ist.

Wenn jedoch die Reaktion ihren Höhepunkt überschritten hat, was etwa am 21.—24. Tage der Fall zu sein pflegt, so zeigt sich eine deutliche Unterempfindlichkeit der Cutis gegen weitere Bestrahlungen ungefähr im selben Ausmasse, wie nach dem vorerwähnten, langsameren „Immunisierungsverfahren".

Keine der beiden Methoden vermochte jedoch gegen starke Dosen eine nennenswerte Resistenzerhöhung hervorzurufen.

Wenn wir die Gesamtheit der im Vorstehenden besprochenen Versuche über die willkürliche Beeinflussung der Empfindlichkeit der Gewebe gegen die Radiumstrahlen überblicken, so ist vor allem hervorzuheben, dass eine Herabsetzung der Resistenz sowohl durch Veränderungen des Gewebes selbst wie auch ohne solche, durch Mittel, welche den Process der biologischen Strahlenwirkung direkt verstärken, erzielt wurde, während eine Erhöhung der Widerstandsfähigkeit nur durch Gewebsalterationen zu Stande kam. Von letzteren wirkten sensibilisierend:

1) alle das Wachstum fördernden Reize,
2) alle die Zellen schädigenden und zur Degeneration bringenden Traumen;

hingegen immunisierend: die Anpassungsvorgänge an die gesetzten Läsionen.

Nicht selten konkurrierten zwei konträr wirkende Faktoren, z. B. regeneratives Wachstum und Anpassung an die verwendeten Reize. In diesen Fällen war bald ersteres (z. B. bei den Wucherungen nach Kältenekrosen), bald die letztere (z. B. bei der Hyperplasie nach oft wiederholtem Gefrieren, oder bei der am Schlusse

---

1) Centralbl. f. Chir. 1904. Nr. 43 und Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 27 u. 28.

erwähnten Immunisierung durch Radiumstrahlen) von überwiegender Bedeutung.

Es ist jedoch zu bemerken, dass Zellen, die sich rasch vermehren, nur dann gegen die Radiumwirkung weniger empfindlich sind, wenn sie auch an die Wachstumsreize insoferne angepasst sind, als sie auf dieselben nur schwer mit einer weiteren Steigerung ihrer Wucherung antworten. Es wäre naheliegend, anzunehmen, dass vielleicht das Zellteilungsorgan selbst es ist, welches von den Strahlen am meisten angegriffen wird und das erst allmählich widerstandsfähiger werden muss, wenn die Zelle resistenter werden soll. Dafür spricht, dass sich letztere an gewisse Traumen anpassen kann, ohne an Empfindlichkeit gegen Wachstumsreize, wie gegen die Radiumbestrahlung einzubüssen. (Vgl. das Verhalten des jungen Epidermisepitheles bei der Regeneration nach Kältenekrosen).

Unter dieser Voraussetzung wäre es auch zu verstehen, warum eine Strahlendosis, welche normales Gewebe nur in seinem Wucherunsvermögen beeinträchtigt, in abnorm rasch wachsenden Geweben den Untergang der Zellen herbeiführt. Bei ersteren führt der Angriff auf das Teilungsorgan nur zu Hemmung der Funktion desselben, bei letzteren aber hat dieses einen so mächtigen Einfluss erlangt, dass jede schwere Störung, die es betrifft, das Leben der ganzen Zelle bedroht. Allein es wäre ebensogut möglich, dass das Teilungsorgan nicht von den Strahlen direkt geschädigt wird, sondern durch toxische Substanzen, welche infolge einer Art von photochemischer Wirkung entstehen (Schaper), die speciell für den Geschlechtsapparat der Zelle deletär sind und gegen welche letzterer widerstandsfähiger werden muss, soll eine Erhöhung der Resistenz stattfinden. Die Annahme eines „indirekten" Einflusses ist mit der Thatsache der Latenz, der allmählichen Entwickelung der Erscheinungen besser zu vereinigen. Vor allem aber spricht dafür der Umstand, dass nicht das Sistieren des Wachstums, sondern die Aufhebung der Steigerungsfähigkeit desselben mit der Unterempfindlichkeit gegen Radiumstrahlen parallel geht, während andererseits die Proliferationsfähigkeit keinen absoluten Gradmesser für die Empfindlichkeit der Gewebe abgiebt.

E. Wirkung der Radiumstrahlen auf pathologische Gewebe.

Therapeutische Bestrebungen waren es vor allem, die zur Erforschung der biologischen Strahlenwirkung veranlassten; ihnen verdanken wir naturgemäss in erster Linie unsere Kenntnis von dem Einflusse der Strahlen auf die pathologischen Gewebe. Da es hauptsächlich oberflächliche Gebilde waren, welche der Radiumbehandlung unterzogen wurden, so konnten die meisten Erfahrungen auf diesem Gebiete von Dermatologen gesammelt werden. Von ihrer Seite liegen auch bereits zahlreiche Berichte über den Einfluss der Strahlen auf die mannigfachsten Hautaffektionen vor, sodass eine detaillierte kasuistische Besprechung meiner eigenen Resultate an dieser Stelle überflüssig erscheint. Ueber einen Teil derselben wurde bereits ausführlich in einer früheren Publikation[1]) referiert. Wir wollen uns daher mit einer kurzen Statistik begnügen und nur die in den Rahmen dieser Arbeit fallenden Beobachtungen von mehr allgemein biologischem Interesse etwas eingehender erörtern. Im Ganzen hatte ich bisher Gelegenheit 15 mal maligne Tumoren (14 Carcinome und 1 Melanosarkom) ferner 8 Angiome, die dreimal mit Cavernomen kombiniert waren, 6 Naevi pigmentosi, 3 Narbenkeloide, 10 Fälle von Lupus (meist des Gesichtes) und 1 Ulcus tuberculosum linguae, also 43 Patienten mit Radium zu behandeln.

Von den malignen Tumoren wurden 4 Ulcera rodentia zum Verschwinden gebracht. Ein markstückgrosses Ulcus rodens der Nase wurde in einer Sitzung an drei Stellen je eine Stunde bestrahlt, worauf die infiltrierten Ränder einschmolzen, eine leichte Radiumverbrennung entstand und nach sechs Wochen die vollständige Heilung mit glatter, blasser Narbe erfolgte.

Sonst wurden die Ulcera rodentia stets in Abständen von 6—8 Tagen je 20—30 Minuten lang belichtet, zwei derselben schwanden nach 2—3 maliger Wiederholung dieser Behandlung und sind bisher nach mehr als Jahresfrist gleich dem oben erwähnten Falle recidivfrei geblieben. Ein viertes, das am Oberlide sass, kam ebenfalls binnen zwei Monaten zur Ueberhäutung, doch bildeten sich nach einem weiteren Vierteljahre kleine Knötchen unter der Epidermis, welche schliesslich von Neuem ulceriert wurde. Wiederholte Bestrahlungen brachten auch diese kleinen Geschwürchen zur Heilung, vermochten aber die Knötchen nicht zu beeinflussen. Ob es sich

1) Deutsche med. Wochenschr. Nr. 42. 1904.

in diesem Falle um ein Recidiv in Form eines subkutanen Scirrhus, oder nur um eine narbige Wucherung des Bindegewebes handelte, konnte nicht festgestellt werden, da eine Probeexcision vorerst nicht zugelassen wurde. Das Oberlid zeigt jetzt 16 Monate nach der ersten Bestrahlung eine geringe narbige Schrumpfung, ist jedoch vollständig gebrauchsfähig.

Bei allen übrigen Formen des Carcinoms waren ausgedehnte Infiltrate — z. T. zerfallen, z. T. mit Drüsenmetastasen — vorhanden, und es konnten bei ihnen ebenso wie bei einem weit vorgeschrittenen Melanosarkom nur lokale Abflachungen, nie jedoch eine wirkliche Heilung erzielt werden. Hie und da wurde sogar ein stärkeres Wachstum des Tumors in der Umgebung des belichteten Gebietes, bei einem anfangs recht günstig beeinflussten Lippencarcinome das Auftreten grosser Drüsenmetastasen beobachtet.

Jedenfalls geht daraus hervor, dass wir nur ganz oberflächliche und cirkumskripte maligne Affektionen mit sicherer Aussicht auf Erfolg der Radiumbehandlung unterziehen können, wie wir bereits an anderer Stelle (Med. Klin. 1905 Nr. 13) berichtet haben.

Nur einmal hatte ich Gelegenheit, einige bestrahlte Carcinomknötchen, die der Haut einer mit inoperablem Drüsenkrebs der Mamma behafteten Patientin entstammten, mikroskopisch zu untersuchen. Nach den Experimenten von Exner[1]) und Blauel[2]) an menschlichen Tumoren und von Apolant[3]) am Mäusecarcinome gehen die Tumorzellen unter dem Einflusse des Radiums leicht zu Grunde, doch herrscht bezüglich der Art und Weise, wie dies geschieht, bei den genannten Autoren keine Uebereinstimmung. Exner vertritt die Ansicht, dass die Zellen selbst weniger direkt geschädigt werden, sondern mehr sekundär durch Wucherung des Bindegewebes der Umgebung, das sie erdrückt oder aufzehrt. Als Adjuvans nimmt er primäre Gefässläsionen an. Blauel neigt hingegen mehr der Ansicht zu, dass es sich um eine elektive Zerstörung der specifischen Tumorzellen selbst handelt. Auf Grund meiner histologischen Befunde bei dem erwähnten Falle sowie nach

1) Exner, Ueber die Art der Rückbildung von Carcinommetastasen unter der Einwirkung der Radiumstrahlen. Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 7 und Ueber die bisherigen Dauerresultate nach Radiumbehandlung von Carcinomen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 75.

2) Blauel, Experimentelle Untersuchungen über Radiumwirkungen. Bruns' Beiträge Bd. 45.

3) Apolant, Ueber die Einwirkung von Radiumstrahlen auf das Carcinom der Mäuse. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 13. 1904.

Analogie meiner Ergebnisse bei der Bestrahlung des normalen Gewebes glaube ich ausschliessen zu können, dass eine reaktive Hyperplasie des Bindegewebes bei dem Processe eine aktive Rolle spielt. Beim Carcinome gehen die Epithelien so wie in der Epidermis durch die unmittelbare Wirkung der Strahlen zu Grunde. An ihre Stelle tritt das junge Bindegewebe, welches berufen ist, die entstehende Lücke im Gewebe auszufüllen. Es entwickelt sich somit eine Art von Regenerationsvorgang, durch welchen das erkrankt gewesene Gebiet in eine Narbe umgewandelt wird. Während Blauel negiert, dass die Schädigung der Gefässe irgend einen Einfluss auf den Process besitzt, da er bei den von ihm angewandten Dosen keine Veränderungen an den Endothelien konstatieren konnte, scheint mir dies keineswegs immer zuzutreffen. Bei dem von mir untersuchten Carcinome fanden sich an der Grenze des Reaktionsgebietes ziemlich reichliche Blutungen und entsprechende Degenerationen an der Intima der Gefässe. Es dürfte hier, wie ich es beim normalen Gewebe gefunden habe, im Wesentlichen von der Art der Bestrahlung abhängen, namentlich von der Stärke der Kapsel und von der Dauer der Exposition, in welchem Grade Gefässläsionen an der Zerstörung der Tumorzellen mitwirken.

Wesentlich bessere Resultate als beim Carcinome wurden bei der Behandlung der gutartigen Affektionen erzielt. 5 Angiome der Cutis, von denen 2 sehr ausgedehnt und multipel waren, schwanden nach 3—4maliger Bestrahlung von je 10—15 Minuten Dauer, teils ohne jeden Zerfall der Epidermis, teils nach leichten oberflächlichen Verbrennungen, die jedoch das kosmetische Resultat in keiner Weise beeinträchtigten. Einer dieser Fälle war schon wiederholt mit Kauterisation und Excision behandelt worden, aber stets binnen wenigen Wochen recidiviert. Nach der ersten Bestrahlung vor mehr als Jahresfrist heilte das Angiom binnen zwei Monaten aus. Vor kurzem wurde mir der Patient (es handelte sich um ein dreijähriges Kind) wieder gebracht, weil sich eine kleine Rötung in der Umgebung der alten Narbe gebildet hatte. Hier war der Erfolg der Radiumtherapie jenem der früher angewandten Methoden entschieden überlegen gewesen.

Etwas schwieriger gestaltet sich die Behandlung von Cavernomen, die ich dreimal vorzunehmen Gelegenheit hatte. Es waren dies Fälle, in denen ausser der oberflächlichen Angiombildung auch noch eine Erweiterung tiefer gelegener venöser Hohlräume vorhanden war.

Während ich anfangs selbst durch energische Bestrahlungen, die zu Hautverbrennungen führten, keine Erfolge zu erzielen vermochte, änderte sich dies, als ich systematisch die Cavernome durch Kompression anämisierte und die Kapsel ihnen in diesem Zustande auflegte. Es unterliegt keinem Zweifel, dass man auf diese Weise Cavernome von etwa 1 cm Dicke zur Obliteration zu bringen vermag. Mir waren diese Beobachtungen auch aus dem Grunde interessant, weil sie die schon früher erwähnte Thatsache bestätigen, dass die reichliche Füllung der Gewebe mit Blut die Wirkung der Strahlen beeinträchtigt.

Für kleine Naevi, welche nicht mehr als Thalergrösse besitzen, erwies sich die Radiumtherapie ebenfalls als geeignet, nur war die Dauer der Kur eine sehr lange, da die Bestrahlungen häufig wiederholt werden mussten, ehe das Wiederauftreten der Pigmentierungen in den Narben dauernd verhindert wurde. Meist war es auch nötig, die Epidermis stellenweise zur Ulceration zu bringen. Der kosmetische Effekt war in allen 6 Fällen, die ich behandelte, ein sehr günstiger. Das Verfahren ist insbesondere dort wertvoll, wo der Ersatz der Haut nach Excisionen des Naevus Schwierigkeiten bereitet; so konnte ich bei einem Mädchen, das an einer sehr entstellenden Naevusbildung, die sich von der Schläfengegend auf die Ohrmuschel erstreckte, nach allerdings fast dreimonatlicher Behandlung eine Narbe erzielen, welche sich von der Farbe der umgebenden Haut sehr wenig unterschied und selbst in der Nähe kaum zu merken war.

Bei dem stärkeren Einflusse, den die Strahlen auf wucherndes Gewebe besitzen, war es naheliegend, auch Narbenkeloide mit Radium zu behandeln. Die chirurgische Therapie, welche neuerdings bekanntlich in Excision der Keloide und Transplantation auf die Wunde besteht, ist unzweifelhaft das raschere Verfahren, doch ist auch hier bei messerscheuen Patienten, sowie an Stellen, an welchen die Epidermisläppchen schlecht anheilen, eine andere Methode willkommen. Ich hatte dreimal Gelegenheit, bei ziemlich ausgedehnten Keloidbildungen den Einfluss des Radiums zu erproben; stets war es nötig, wochenlang in mehrtägigen Pausen 15—20 Minuten lang zu bestrahlen, wobei ich thunlichst vermied, dieselben Bezirke der Haut rasch nach einander zu exponieren. Trotzdem waren leichte Verbrennungen nicht zu vermeiden. Stets erfolgte jedoch eine allmähliche Abflachung und ein Abblassen der vorher lebhaft geröteten Keloide. Auch hier war der kosmetische Erfolg

ein äusserst zufriedenstellender. In keinem Falle trat bisher ein Recidiv auf, obwohl der älteste fast zwei Jahre, der jüngste $^3/_4$ Jahre in Beobachtung steht.

Die bekannten guten Resultate der Radiumbehandlung des Lupus sowohl der exulcerierten wie der mehr knotigen Form kann ich auf Grund von 10 Fällen bestätigen. Einen Vergleich mit den Ergebnissen der therapeutischen Versuche mit anderen Strahlenarten vermag ich nicht zu ziehen, da mir diesbezügliche persönliche Erfahrungen fehlen. Die chirurgischen Methoden (Kauterisation, Exkochleation, ferner Excision mit direkter Naht) führen unzweifelhaft rascher zum Ziele, doch ist die Benarbung nach den beiden erstgenannten Verfahren kosmetisch weniger vorteilhaft, während die letztere nur unter bestimmten Bedingungen ausführbar ist.

Plastische Operationen, wie sie insbesondere Lang empfohlen hat, erweitern zwar die Indikation zur Excision, doch ist im Falle des Recidivs die Möglichkeit der Wiederholung dieses Eingriffes eine beschränkte und erschwerte. Gegenüber der Salbenbehandlung hat die Radiumtherapie den Vorteil der grösseren Tiefenwirkung; jedenfalls ist sie als ergänzende Methode von hohem Werte.

Unter den 10 Fällen, über welche ich zu berichten habe, waren 8 mit sehr ausgedehnten lupösen Erkrankungen behaftet, welche 6 mal das Gesicht, 2 mal den Arm betrafen. 4 mal waren tiefgehende Zerstörungen der Nase vorhanden; stets waren bereits andere Verfahren vergeblich versucht worden. Im Allgemeinen erwiesen sich die gruppierten Formen, insbesondere der Lupus hypertrophicans gegenüber den exulcerierten, oder disseminierten als geeigneter für die Radiumbehandlung. Wo eine diffuse Aussaat von Knötchen oder eine grössere exulcerierte Fläche bestrahlt werden soll, ist die Gefahr, schwer heilende Verbrennungen der Haut zu setzen, stets eine grosse. Thatsächlich dauerte in einem Falle, in welchem dieses unangenehme Ereignis eintrat, die Benarbung 4 Monate. Sind jedoch die Knötchen soweit von einander entfernt, dass sie einzeln belichtet werden können, so gelingt es, sie nach einer einzigen Sitzung von etwa $^1/_2$—$^3/_4$stündiger Dauer zum Verschwinden zu bringen. Das kleine Ulcus, welches sich an dieser Stelle bildet, heilt in 4—6 Wochen aus und hinterlässt eine kaum sichtbare Narbe. Grössere Knötchengruppen wurden ebenfalls von einem Punkte aus intensiv belichtet und konnten nach der ersten Sitzung zum Verschwinden gebracht werden, doch ist hier der Dauererfolg ein unsicherer. Bei einer Patientin, bei welcher ich einen grösseren,

an der Nasenspitze sitzenden Lupusknoten nach einstündiger Bestrahlung binnen 8 Wochen unter Zurücklassung einer kaum sichtbaren Narbe heilen sah, musste ich nach einem halben Jahre mehrere am Rande der letzteren aufgetretene Knötchen neuerdings behandeln.

Begünstigt wird die Radiumtherapie des Lupus durch die relativ grössere Widerstandsfähigkeit der Haut in der nächsten Umgebung der Erkrankungsherde. Dieser Umstand allein ermöglicht es, so energisch zu bestrahlen, wie dies zur Erreichung einer genügenden Tiefenwirkung nötig ist. Es scheint mir, dass gerade beim Lupus nicht die häufige Wiederholung der Sitzungen, also die Anwendung kleiner fraktionierter Dosen der richtige Weg ist, sondern intensive Belichtungen, wobei zur Schonung der Haut darauf zu achten ist, dass von einem Punkte aus ein möglichst grosses Gebiet mit betroffen wird. Jene Fälle, in denen die Form der Erkrankung dieses Vorgehen unmöglich macht, halte ich für die Behandlung mit Radiumstrahlen für weniger geeignet.

F. Ueber die Wirkung der Radiumstrahlen auf überlebende Gewebe.

Die Untersuchungen Neuberg's[1]) lehrten, dass überlebende Gewebe, welche den Radiumstrahlen ausgesetzt wurden, ähnliche chemische Veränderungen aufwiesen, wie wir sie nach autolytischen Processen beobachten können. Aus diesem Grunde schien es interessant zu sein, der Frage nachzugehen, ob sich im histologischen Bilde zwischen den artificiell autolysierten und bestrahlten überlebenden Geweben ein Unterschied nachweisen lässt, oder ob auch hierin volle Uebereinstimmung herrscht. Ausserdem war festzustellen, ob sich mikroskopisch eine Differenz zwischen dem Zerfalle des überlebenden Gewebes, das ja ausser Cirkulation steht und in welches keine Leukocyten gelangen können, gegenüber jenem des im Organverbande befindlichen konstatieren lässt.

Zu diesem Zwecke wurden Leber, Niere und Haut von Kaninchen erst gefroren, mit dem Gefriermikrotom fein geschnitten und dann der Autolyse[2]) überlassen, während andere Stückchen derselben Organe je 1 und 6 Stunden sowie 1 Tag lang bestrahlt wurden. Es ergab sich nun, dass sowohl bei den nur autoly-

1) Neuberg, Chem. zur Carcinomfrage: 1. Ueber die Wirkungsweise des Radiums bei Carcinom. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 2. 1904.

2) D. h. im Brutschranke bei Körpertemperatur in Toluolwasser aufgehoben.

sierten, wie bei den bestrahlten Geweben übereinstimmend eine Vakuolisierung des Protoplasmas und Schrumpfung der Kerne unter Verklumpung und Austritt des Chromatins sich allmählich entwickelte, bei dem bestrahlten je nach der Dauer der Exposition rascher, als bei den autolysierten. Die Latenzzeit der belichtet gewesenen Organteile, d. h. die Dauer bis zum Eintritte der ersten mikroskopisch sichtbaren Veränderungen, war im überlebenden Gewebe erheblich kürzer, als wir dies bei den lebenden Tieren gefunden haben, sie betrug für 1stündige Expositionen kaum 3 Tage, war nach 24stündigen schon auf einen Tag herabgesunken. Der Zerfall der Zellen selbst bot histologisch kein anderes Bild als bei der Bestrahlung lebender Organteile. Auffallend war, dass die Strahlenwirkung tiefer reichte und fast 2 cm betrug.

Die Latenzzeit der autolysierten Gewebsstücke war eine beträchtlich höhere, indem die Zellen, wenn keine Fäulnisprocesse hinzutraten, 8—10 Tage lang mikroskopisch intakt blieben.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass die histologischen Veränderungen an autolysierten und bestrahlten Gewebsstücken nicht nachweisbar differieren, dass jedoch der Eintritt derselben bei letzteren ausserordentlich beschleunigt erscheint. Gegenüber den lebenden Organteilen sind die überlebenden für die Radiumwirkung sehr empfindlich, was einerseits darin seinen Grund haben dürfte, dass die Reparationsbestrebungen, die bei der ständig ernährten Zelle innerhalb des Körpers sofort einsetzen können, hier fehlen, andererseits darin, dass der Gehalt des lebenden Gewebes an Blut und anderer Flüssigkeit eine gewisse Schutzkraft besitzt.

G. Ueber die Wirkung der Radiumstrahlen auf Mikroorganismen[1]).

In einer Mitteilung[2]) konnte ich über Versuche berichten, wel-

1) Cf. die Arbeiten von Aschkinass und Caspary, Arch. der ges. Physiologie. Bd. 86. 1901; Danysz, Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 13; Hoffmann, Hygien. Rundschau. 1903. Nr. 18; Pfeiffer und Friedberger, Berl. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 28, Wien. klin. Wochenschr. 1903. Nr. 16, Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 29. — Strassmann, Arch. f. Dermat. u. Syphilis. Bd. 71. 1904.

2) Ueber Radiumwirkung auf Infektionserreger und Gewebsinfektion. Münch. med. Wochenschr. Nr. 34. 1905.

che sich einerseits mit dem Einflusse der Strahlen auf verschiedene Mikroben in Reinkultur, andererseits mit der Wirkung des Radiums auf inficierte Gewebe beschäftigten. Da seither keine neuen Experimente angestellt wurden, genügt es wohl hier die wichtigsten Punkte namentlich zum Vergleiche des Effektes der Belichtung bei höher und bei niedriger organisierten Lebewesen zu rekapitulieren.

Die Ergebnisse waren folgende:

1) Die Radiumbestrahlung vermag das Wachstum von Strepto- und Staphylokokken, von Bacterium coli und Tuberkelbacillen auf den gewöhnlichen Nährböden nach relativ kurzer Exposition zu verhindern. Wenn es bereits zum Wachstume gekommen ist, so sind etwas grössere Dosen notwendig, um dasselbe zum Stillstande zu bringen. Am schwersten jedoch gelingt es die Mikroorganismen abzutöten, sodass sie auch bei Einbringung in den tierischen Körper sich nicht mehr erholen. Die Hemmung der Entwickelung ist bei rasch und massiv wachsenden Kulturen leichter als bei solchen, welche langsam und spärlich wachsen. Staphylokokken und Bacterium coli sind leichter zu beeinflussen als Tuberkelbacillen, aber schwerer als Streptokokken [1]).

2) Vorbestrahlung von Nährböden hinderte die spätere Entwickelung der Kulturen in keiner Weise.

3) Frische Wunden, die mit Kokken inficiert wurden, konnten durch noch so energische Radiumbestrahlung nicht keimfrei gemacht werden; resp. es war unmöglich die von ihnen ausgehende Entzündung auf diesem Wege zu coupieren.

Hingegen liess sich zeigen, dass Injektionen von virulenten Mikroorganismen in bestrahlte Gewebe, sobald diese deutlich im Zerfalle begriffen sind, wirkungslos bleiben. Die schützende Kraft der radiogenen Entzündung beruht, wie durch Enkatarrhaphie-Versuche nachgewiesen wurde, nicht nur auf einer vermehrten Retention der Kokken infolge der erschwerten Resorption, sondern auch auf einem aktiven, baktericiden Einflusse der zu Grunde gehenden Zellen, wahrscheinlich durch Vermittelung abnormer Stoffwechselprodukte.

Auch das überlebende Gewebe besitzt dieselben Eigenschaften, wenn es vorher bestrahlt wurde, dagegen ist sie nach einfacher Autolyse desselben nicht in merklichem Grade vorhanden.

Hier interessiert nun vor allem die Thatsache, dass auch bei

1) Es entspricht dies auch den Befunden von Strassmann l. c.

den einzelligen Lebewesen eine besondere Beziehung der Strahlenwirkung zum Vermehrungsprocesse zu konstatieren ist, indem letzterer relativ leicht gehemmt wird und zu seiner Intensität die Empfindlichkeit in einem direkten Verhältnisse steht, während die Virulenz der Kulturen keine nennenswerte Rolle zu spielen scheint.

Es wäre noch hinzuzufügen, dass eine Latenzzeit, d. h. das Auftreten eines Einflusses der Bestrahlung nach Beendigung der Exposition nicht beobachtet wurde. Wenn die Kapsel weggelassen wurde, bevor die Kokken, oder Bakterien völlig getötet waren, kehrte die Proliferationsfähigkeit nach kurzen Expositionen rasch, nach langen langsam wieder. Es wurde nie beobachtet, dass Mikroben, welche unmittelbar nach der Belichtung noch lebten, später abgestorben waren, es trat vielmehr in allen Fällen wieder eine Erholung ein. Das Fehlen einer Nachwirkung der Strahlen im Vereine mit der höheren Resistenz deutet wohl darauf hin, dass die niederen Lebewesen die in ihren gebildeten toxischen Substanzen leichter eliminieren und nicht aufstapeln, wie man dies bei den höher differenzierten tierischen Körperzellen annehmen muss.

F. Ueber den Einfluss der Strahlen auf einige Fermente und organische Substanzen.

Die Untersuchungen verschiedener Autoren über die Wirkung des Radiums auf Fermente gewannen ein besonderes Interesse, als Neuberg die Meinung aussprach, der Einfluss des Radiums auf die Gewebe beruhe darauf, dass es die meisten Zellfermente vernichte, die autolytischen aber weniger schädige, so dass letztere schliesslich allein übrig bleiben und die Zelle destruieren. Er stützte sich hiebei auf die Untersuchungen von Henry und Mayer [1]), sowie S. Schmidt-Nielsen [2]).

Es war mir von vornherein klar, dass die Entscheidung der Frage, ob thatsächlich die biologische Radiumwirkung ausschliesslich auf einer Veränderung der Fermente beruhen könne, vor allem von der Feststellung der kleinsten Strahlenmenge abhängt, welche im Stande ist, die Fermente in ihrer Funktionsfähigkeit wesentlich zu beeinträchtigen. Zu diesem Zwecke wurden Pepsin und Pankreatin in Pulverform, ferner fein zerriebener Ricinussamen je 10,

1) Henry und Mayer, Actions des radiations du radium sur les ferments solubles. Compt. rend. de la soc. méd. T. 56.

2) S. Schmidt-Nielsen, Wirkung der Radiumstrahlen auf Chymosin. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. Bd. 5 u. 6.

20, 30 Minuten 1, 6 und 24 Stunden den Radiumstrahlen ausgesetzt und dann die Substanzen auf ihre fermentative Wirkung an geeigneten Testobjekten (das Pepsin unter Salzsäurezusatz, das Pankreatin unverändert an Eiweisslösungen, das Ricin unter Zusatz einer Spur von Glycokoll an Lecithin) geprüft und zwar bei dem Eiweiss in der Weise, dass es in kapilläre Glasröhrchen aufgesaugt und dann in die Fermentlösung hineingelegt wurde, wobei man das verschieden rasche Fortschreiten der Verdauung direkt beobachten konnte, beim Lecithin aber auf dem Wege, dass es auf ein Deckglas in dünner Schichte aufgestrichen, dann mit einem zweiten bedeckt wurde, so dass es durch das fettspaltende Ferment des Ricinussamens nur vom Rande her angegriffen werden konnte.

So liess sich feststellen, dass schwache, bis 1stündige Bestrahlungen fast gar keine Wirkung auf die angeführten Fermente ausüben, während die 6stündigen bereits eine merkliche (um etwa 30—40%), die 24stündigen eine sehr beträchtliche, beim Pankreatin bis zur völligen Aufhebung der verdauenden Eigenschaften gehende Herabsetzung der Funktionsfähigkeit (um etwa 60—100%) zur Folge hatten. Die im einzelnen gefunden Werte schwankten bei wiederholter Nachprüfung der Versuchsergebnisse um mehr als die Hälfte, aber immer im gleichen Sinne. Daraus geht hervor, dass die käuflichen Fermentpräparate offenbar infolge verschiedenartiger Verunreinigungen gegen die Radiumstrahlung verschieden empfindlich sind.

Liess man Pankreatin oder Pepsin nach der Bestrahlung unter Lichtabschluss stehen, so zeigten die Fermente später kein weiteres Absinken ihrer verdauenden Kraft. Bei dem pulverisierten Ricinussamen nahmen jedoch die fermentative Wirkung desselben auf Lecithin im Verlaufe der nächsten 5 bis 6 Tage ohne weitere Bestrahlung ziemlich stark ab, sodass z. B. nach 6stündiger Bestrahlung, nach welcher unmittelbar im Anschlusse an die Exposition noch mindestens 60% ihres Zersetzungsvermögens vorhanden waren, nach einer Woche entweder gar keine, oder nur eine spurenweise Beeinflussung des Lecithins zu konstatieren war. Wurde dagegen zur Kontrolle der Ricinussamen fein zerstampft und trocken, oder auch mit der 5—10fachen Menge Wassers vermengt aufgehoben, so kam es zu keiner Zerstörung des fettspaltenden Fermentes, zu keiner Vernichtung der Wirksamkeit desselben.

Daraus ergiebt sich, das es nicht gleichgiltig ist, ob wir die

Fermente mehr oder weniger isoliert oder mit den übrigen Zellsubstanzen gemeinschaftlich bestrahlen; da im letzteren Falle eine Spätwirkung der Belichtung auftritt, die im ersteren fehlt, was darauf hindeutet, dass bei der Beeinflussung des fermentativen Processes in der Zelle durch die Strahlen noch andere Faktoren mitspielen als die direkte Zerstörung des Fermentes selbst. Dass letzteres nicht etwa durch das „erhalten gebliebene autolytische Ferment" beeinträchtigt wurde, beweist der erwähnte Kontrollversuch.

Sehr schön liess sich der Unterschied zwischen der Beeinflussung der Fermente in den Geweben und ausserhalb derselben auch durch einen anderen Versuch demonstrieren. Wurde eine Salzsäurepepsinlösung, die auf ihre verdauende Kraft geprüft war, in das Gewebe (am besten intrakutan) injiciert, so entwickelte sich je nach der gewählten Dosis ($^1/_{10}$—1 ccm) eine heftige Entzündung, welche rasch zu Nekrose und zur Bildung eines Ulcus führte. Wurde diese Lösung mit einem Pepsin bereitet, welches vorher durch 24 Stunden bestrahlt worden war, so kam es nur zu einer leichten Entzündung, wie sie ungefähr im selben Grade durch Einspritzung einer Salzsäurelösung von gleichschwacher Koncentration zu ereichen war. Hier war also die Wirkung des Pepsins ausgefallen.

Injicierte man die Salzsäurepepsinlösung in eine Hautstelle, welche sich im Zustande lebhafter Reaktion auf eine 1—2stündige Radiumbestrahlung befand, so kam es zu einem besonders raschen und tiefgreifenden Zerfalle, so dass man den Eindruck hatte, dass das bestrahlte Gewebe gegen den Einfluss des Pepsins empfindlicher ist als das normale. Eine schwache Bestrahlung (unter $^1/_2$ Stunde), welche nur eine einfache Dermatitis zur Folge hatte, vermochte das Gewebe, insbesondere das Corium nicht merklich gegen die Wirkung des Pepsins zu sensibilisieren.

Wurde dagegen im unmittelbaren Anschlusse an die Pepsininjektion die Kapsel auch nur $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde aufgelegt, so trat eine bedeutende Verstärkung des nach der Einspritzung zu erwartenden Gewebszerfalles auf.

Da dieses Experiment auch bei mehrfacher Wiederholung stets in gleichem Sinne ausfiel, so scheint mir damit bewiesen zu sein, dass die Strahlen auf die fermentativen Processe im Gewebe unter Umständen ganz anders zu wirken vermögen, als man aus ihrem Einflusse auf die Fermentsubstanz schliessen sollte.

Diese Beobachtungen bewogen mich die Anschauungen Neuberg's der die Radiumwirkung im Wesentlichen auf eine elektive Zerstörung der meisten Fermente in den Zellen zurückführen wollte, nicht in vollem Umfange zu acceptieren, sondern nach anderen Faktoren zu suchen, die einerseits den starken biologischen Effekt verhältnismässig schwacher Strahlendosen, welche die Fermente fast gar nicht beeinflussen, und andererseits die Thatsache erklären, dass die Zerstörung der Fermente in den Zellen auch nach schwachen Bestrahlungen weitergeht, welche bei direkter Belichtung der fermentativen Substanzen selbst keine nachweisbare Wirkung erkennen lassen.

Aus diesem Grunde prüfte ich die Untersuchungen von Schwarz[1]) nach, der behauptet hatte, dass das Lecithin von den Radiumstrahlen zersetzt würde und dass ein Ausfall resp. die toxische Wirkung seiner Zersetzungsprodukte den Untergang der Gewebe bedinge. Da ich über diese Frage die wichtigsten Ergebnisse bereits in mehreren Publikationen mitgeteilt habe[2]), so genügt es wohl, hier in aller Kürze die Resultate noch einmal zusammenzufassen.

Das Lecithin wird bei Sauerstoffzufuhr durch die Radiumstrahlen zersetzt, doch nur nach langen Expositionen, welche viel grösser sind als jene, die bereits starke biologische Wirkungen hervorbringen. Unter Sauerstoffabschluss findet eine direkte Zersetzung des Lecithins nicht statt, doch ist dasselbe insofern alteriert als es nun durch andere Processe leichter verändert wird[3]).

Der Einfluss der Strahlen auf das Lecithin ist nicht mit einer einfachen Oxydation identisch, was sich aus dem ganz verschiedenen Aussehen des oxydierten und bestrahlten Lecithins ergiebt.

Schon verhältnismässig kurze Belichtungen machen das Lecithin sowohl für die Oxydation wie auch für die fermentative Zersetzung empfänglicher (Labilisierung). Dies zeigt sich nicht nur darin, dass das fettspaltende Ferment des Ricinussamens das bestrahlte Lecithin rascher zersetzt, sondern vor allem auch in der merkwürdigen Thatsache, dass das Pankreatin, welches

1) l. c.

2) Centralbl. f. Chir. Nr. 48. 1904, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 2. 1905, Münch. med. Wochenschr. Nr. 15. 1905.

3) Cf. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 2 und Münch. med. Wochenschr. Nr. 15. 1905.

normales Lecithin nicht anzugreifen vermag, das bestrahlte je nach der Intensität der vorhergegangenen Belichtung in ähnlicher Weise beeinflusst, wie das fettspaltende Ferment des Ricinussamens.

Französische Autoren [1]) haben dargethan, dass auch der Einfluss von Licht und Luft im Stande ist, das Lecithin sowohl gegen fettspaltende Fermente, wie auch gegen Pankretin zu sensibilisieren.

Mag nun auch die Ansicht von Schwarz, dass die direkte elektive Zersetzung des Lecithins durch die Strahlen die Ursache ihrer biologischen Wirkung bilde, insoferne unrichtig sein, als diese Substanz nur durch ausserordentlich starke Dosen und unter besonderen Bedingungen abgebaut wird, so ist doch zweifelsohne die erwähnte Eigenschaft, durch den unmittelbaren Einfluss des Radiums „labilisiert" zu werden, ein Faktor, welcher neben den Veränderungen der fermentativen Processe unsere Aufmerksamkeit verdient.

Zu bemerken ist noch, dass die Zersetzbarkeit des Lecithins durch die Strahlen bei Gegenwart von Sauerstoff in sehr hohem Grade von der Art seiner Verteilung abhängig ist. Wenn wir es in geschlossener Masse, in Form eines grösseren Klümpchens dem Radium aussetzen, so zeigt sich, dass nur die obersten Schichten nach relativ kurzer Zeit labilisiert werden, während die tieferen erst nach langen Expositionen in gleichem Masse beeinflusst erscheinen. Wenn wir dagegen das Lecithin als feine Schicht auf eine Glasplatte auftragen oder in wässriger Lösung fein verreiben, so dass winzige Flöckchen entstehen, lässt sich schon nach $^1/_4$, höchstens $^1/_2$stündiger Bestrahlung eine merkliche Erhöhung der Empfindlichkeit [2]), insbesondere gegen das fettspaltende Ferment des Ricinussamens konstatieren. Nun ist das Lecithin in den Zellen sicher weit feiner verteilt, als wir es in vitro zu thun vermögen, so dass die Verhältnisse dort günstiger liegen, als beim Versuche.

Im Wesentlichen scheint die grössere Oberfläche der Partikelchen, welche den Zutritt des Sauerstoffs erleichtert, der Faktor zu sein, welcher den Einfluss der Strahlen auf das fein verteilte Lecithin erhöht, zumal auch bei der direkten Oxydation durch

1) Stassano et Billon, Compt. rend. de la soc. de biolog. T. 55. p. 482.

2) Hierin liegt auch die Ursache dafür, dass stark verdünnte Lecithinaufschwemmungen ohne vorherige Zersetzung im bestrahlten Gewebe sensibilisierend wirken, während koncentriertere dies nicht zu thun vermögen.

Ozon die feinere Verteilung den Process begünstigt.

Neben zahlreichen anorganischen und organischen Substanzen wurde das Eiweiss des Hühnereis bestrahlt. Während eine makroskopische Veränderung ebenso wenig wie bei den anderen Körpern zu sehen war, liess sich ein bemerkenswerter Unterschied zwischen dem bestrahlten und dem normalen Eiweiss auf dem Wege einer biologischen Reaktion nachweisen. Das unbestrahlte Eiweiss wurde bei subkutaner Injektion bis zu Dosen von 1 ccm von weissen Mäusen ohne wahrnehmbare Erkrankung ertragen, während diese Tiere schon nach den halben Mengen des bestrahlten Eiweisses matt wurden und auf Einspritzung eines ganzen Grammes starben. Diese Beobachtung erinnert an die Experimente Weichardt's[1]), welcher nach den verschiedensten Manipulationen durch Zersetzung des Albumins giftige Restsubstanzen erhielt, die er als Ermüdungstoxine ansprach. Ob hier wirklich eine Identität mit den im Körper nach angestrengter Muskelthätigkeit entstehenden Giftstoffen vorliegt, mag dahingestellt bleiben, sicher ist nur, dass das Eiweiss unter dem Einflusse der Strahlen eine erhöhte Toxicität erlangte, von der erst künftige Untersuchungen festzustellen haben werden, ob sie nach irgend einer Richtung hin einen specifischen Charakter aufweist.

Auf die Epidermis wirkte das bestrahlte Eiweiss bei intrakutaner Injektion etwas stärker nekrotisierend als das unbestrahlte.

Weit grössere Differenzen erzielt man jedoch, wenn man diesbezüglich intaktes Lecithin mit solchem vergleicht, welches den Radiumstrahlen ausgesetzt war. Wie ich bereits in der ersten Publikation, welche diese Fragen betraf, berichtete[2]), besitzt letzteres die Eigenschaft, bei intrakutaner Einspritzung ganz ähnliche Veränderungen hervorzurufen, wie sie die Radiumstrahlen selbst erzeugen. Wir kommen damit auf den letzten Teil der Versuche zu sprechen, welche die Imitation der biologischen Strahlenwirkung überhaupt betreffen.

G. Zur Frage der Imitation der biologischen Strahlenwirkung.

(Vergleich derselben mit ähnlichen, auf chem. Wege erzielten Reaktionen.)

Die eben erwähnte Beobachtung bewog mich zu untersuchen,

1) Weichardt, Ueber Ermüdungstoxin und dessen Antitoxin. Münch. med. Wochenschr. Nr. 1. 1906. 2) Centralbl. f. Chir. Nr. 43. 1904.

inwieweit es möglich ist, ähnliche Processe, wie wir sie im Organismus unter dem Einflusse der Strahlen verlaufen sehen, durch andere Mittel nachzuahmen. Die Experimente erstreckten sich sowohl auf eine Imitation des lokalen Entzündungsprocesses, welchen die Radium- und Röntgenstrahlen bewirken, wie auch auf Veränderungen mehr allgemeiner Natur (insbesondere am lymphatischen Gewebe, wie im Blute), die nach verschieden langer Einwirkung von Röntgenstrahlen beschrieben worden sind.

Die örtliche radiogene Entzündung lässt sich sowohl durch bestrahltes und durch oxydiertes Lecithin, wie durch zwei Zersetzungsprodukte desselben (Cholin und Glycerin-Phosphorsäure), durch ganz schwache Alkalien oder Säuren (nach Schlachta)[1]), endlich durch ozonisiertes Terpentinöl sowie bestrahlte oder oxydierte Oelsäure imitieren.

Die Aehnlichkeit besteht darin, dass die von den genannten Substanzen bei intrakutaner Injektion hervorgerufenen Reaktionen sowohl in Bezug auf ihren klinischen Verlauf, wie in Hinsicht auf ihr histologisches Bild während der verschiedenen Stadien der radiogenen Entzündung vollständig gleichen. Während jedoch die meisten dieser Substanzen nur die stärkeren, mit einer relativ kurzen Latenzzeit verknüpften Effekte des Radiums nachzuahmen vermögen, gelingt es, mit Hilfe des bestrahlten oder oxydierten Lecithins sowie der in gleicher Weise vorbehandelten Oelsäure auch die schwachen erst nach 2—3 wöchentlicher Latenzzeit auftretenden Entzündungen in allen ihren charakteristischen Details zu erzeugen. Beim Cholin ist es im Wesentlichen eine Funktion des Koncentrationsgrades, ob man stärkere oder schwächere Grade der Wirkung erhält. Bei der Oelsäure hingegen kommt es mehr auf die Intensität der Bestrahlung resp. Oxydation an. Bei schwachen Säuren oder Alkalien erhält man zwar, wie Schlachta ganz richtig beobachtete, wenn man sie in entsprechender Verdünnung anwendet, ähnliche Bilder, die man mit der radiogenen Reaktion in eine gewisse Parallele setzen kann, allein der Verlauf ist ein schnellerer als bei dieser und insbesondere die Latenzzeit eine erheblich kürzere.

Während die Oelsäure wegen ihrer etwas milderen Eigenwirkungen, selbst wenn man sie unverdünnt gebraucht, nach der Oxy-

1) Schlachta, Zur chemischen Imitation der biologischen Strahlenwirkung. Münch. med. Wochenschr. Nr. 19. 1905 und Zur Theorie der biologischen Strahlenwirkung. Münch. med. Wochenschr. Nr. 26. 1905.

dation ihre Wirkung in dem Sinne ändert, dass ihre entzündungserregende Eigenschaften gemildert und ihre gewebsauflösenden verstärkt werden, wodurch ihr Einfluss jenem der Strahlen ähnlich wird, ist bei der Verwendung des Terpentinöls eine mindestens 10%ige Verdünnung in Olivenöl angezeigt, da sonst die stürmischen, zur Nekrose und Eiterung führende Reizung, welche es auf das Gewebe ausübt, so stark im Vordergrunde steht, dass eine Aenderung derselben durch die Oxydation nur schwer zu erkennen ist. Der Unterschied wird umso deutlicher, je stärker die Verdünnung gewählt und je länger die in koncentriertem Zustande vorgenommene Ozonisierung fortgesetzt wurde.

Im Gegensatze zu den meisten der hier erwähnten Mittel, welche nur eine Imitation der lokalen Strahlenwirkung hervorzurufen vermögen, kann das Cholin bei subkutaner Injektion am Orte der Wahl die verschiedensten Symptome, welche die Röntgenstrahlen je nach der Dauer ihrer Einwirkung erzeugen, in solchem Grade imitieren, dass es nun gelungen ist, alle bisher beschriebenen charakteristischen Reaktionen an den mannigfachsten normalen und pathologischen, menschlichen und tierischen Organen nachzumachen. Die wichtigsten Beiträge von anderer Seite sind: Exner und Sywek, Weitere Erfahrungen über die Wirksamkeit des Cholins. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 78. 1905, ferner der Vortrag v. Hippels in der medicin. Sektion des naturhist.-medicin. Vereines in Heidelberg: „Ueber den Einfluss des Cholins auf den Verlauf der Gravidität". Juli 1906.

Von den eigenen Versuchen wurde nur ein Teil veröffentlicht[1]). Eine genauere, zusammenfassende Beschreibung neuer Experimente, welche ich noch nicht als abgeschlossen betrachte, wird Gegenstand einer späteren selbständigen Publikation sein.

An dieser Stelle möchte ich nur noch hervorheben, dass die Thatsache der Möglichkeit, mit Hilfe eines Zersetzungsproduktes einer Substanz, welche in den Zellen sehr reichlich vorhanden ist, den ganzen Komplex der Strahlenwirkung, soweit er bisher erschlossen ist, zu imitieren, für die Theorie der Strahlenwirkung selbst von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist.

---

1) Cf. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 2, 1906. Nr. 1 (mit v. Lichtenberg), Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 15, 1906. Nr. 1, ferner eine im Druck befindliche Mitteilung über den Einfluss des Cholins auf die Gravidität.

Wie ich in einer Mitteilung[1]) berichtete, sind bisher 3 Komponenten, auf welche der Einfluss der Strahlen auf die Zelle zurückgeführt werden kann, gefunden:

1) die direkte Beeinflussung der fermentativen Processe in den Zellen, welche vorwiegend im Sinne einer Herabsetzung erfolgt, soweit man aus dem Ergebnisse der direkten Bestrahlungen fermentativ wirkender Substanzen Schlüsse ziehen darf;

2) die „Labilisierung" des Lecithins, welche diesen Körper sowohl für Oxydations- wie für fermentative Zersetzung empfindlicher macht, wodurch dann einerseits den Zellen ein wichtiges Nährmaterial entzogen wird und toxische Zerfallsprodukte (Cholin, Glycerin-Phosphorsäure eventuell auch Oelsäure) abgespalten werden, welche ihrerseits wieder im Stande sind, in ähnlichem Sinne weiter zu wirken, wie die Strahlen begonnen haben;

3) die Eigenschaft der Lecithine, bei schwacher Oxydation, namentlich bei Gegenwart von Alkalien selbstleuchtend zu werden[2]), worauf wohl die Thatsache zurückzuführen ist, dass die Gewebe unter dem Einflusse der Strahlen stärker photoaktiv werden[3]), eine Erscheinung, von welcher ich nachgewiesen habe[4]), dass sie eine biologische Bedeutung besitzt, indem zum mindesten die vermehrte Gewebsstrahlung im Stande ist, Entzündungen hervorzurufen. Da sowohl für das Zustandekommen der Photoaktivitätssteigerung wie für den Fortgang des autolytischen Processes der Sauerstoff von grösster Wichtigkeit ist, erscheint der Umstand, dass sowohl die genannten Zersetzungsprodukte des Lecithins wie dieses in bestrahltem Zustande selbst Sauerstoffüberträger sind von grösster Bedeutung.

Die Substanzen, welche im Stande sind, die biologische Wirkung der Strahlen zu imitieren, vermögen nun ebenfalls, jedoch in verschiedenem Grade, die aufgezählten Komponenten hervorzurufen.

Am vollkommensten thut dies wohl das bestrahlte,

1) Erworbene Photoaktivität der Gewebe als Faktor der biologischen Strahlenwirkung und ihrer Imitation. Münch. med. Wochenschr. Nr. 1. 1906.

2) Radziszewsky, Ueber die Phosphorescenz der organischen und organisierten Körper. Liebig's Annalen der Chemie. Bd. 203.

3) Schläpfer, Die Photoaktivität des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 37 und Photoaktive Eigenschaften des Kaninchenblutes. Arch. f. die ges. Physiol. Bd. 108.

4) Cf. meinen Vortrag am Röntgen-Kongresse 1906: Ueber den Einfluss einiger Intoxikationen auf die Gewebsstrahlung, nach gemeinschaftlichen Experimenten mit Dr. A. v. Lichtenberg.

oder oxydierte Lecithin, das einerseits bei weiterer Oxydation im Körper selbstleuchtend werden, andererseits als Sauerstoffüberträger fungieren und überdies Spaltprodukte liefern kann, die zwar nicht selbst photoaktiv werden, sonst aber alle anderen bisher bekannten Komponenten der Strahlenwirkung zu reproducieren vermögen. Die schlechte Resorptionsfähigkeit des Lecithins erschwerte die Prüfung desselben in Bezug auf seine Verwendbarkeit zur Erzeugung ähnlicher Allgemeinwirkungen, wie sie nach Röntgenbestrahlungen im tierischen Organismus beobachtet sind.

Hierin ist das Cholin, welches sowohl die Photoaktivität steigert, wie als Sauerstoffüberträger den autolytischen Process begünstigt, aber nicht selbstleuchtend wird, dem Lecithin entschieden überlegen. Es ist jenes Mittel, welches sowohl lokal, wie vom Orte der Wahl aus die verschiedensten radiogenen Reaktionen am besten nachahmt. Terpentinöl und Oelsäure werden bei Oxydation selbstleuchtend, sind ausserdem Sauerstoffüberträger und erhöhen das Strahlenemissionsvermögen der Gewebe; bei beiden sind jedoch zu starke Nebenwirkungen vorhanden, so dass die eigentlichen „Imitationsvorgänge" durch letztere zu sehr beeinträchtigt werden.

Crotonöl, welches z. B. die hier in Betracht kommenden specifischen Eigenschaften des Terpentinöls in geringerem Grade, die allgemein entzündungserregenden aber in höherem Masse besitzt, ist zur Nachahmung von biologischen Strahleneffekten wenig geeignet.

Von den Säuren und Alkalien ist hervorzuheben, dass sie nur in ganz grossen Verdünnungen, in welchen sie nur minimal Eiweiss koagulieren (ätzen), zu den hier verfolgten Zwecken verwendbar sind. Sie stehen in der Art ihres Einflusses dem Cholin nahe, wirken vor allem als Oxydatoren, doch unterliegt es keinem Zweifel, dass sie als solche allein nicht im Stande wären, Processe hervorzurufen, die den radiogenen analog zu setzen sind. Dies ersieht man daraus, dass andere Oxydatoren, wie z. B. bestrahltes Eosin an und für sich keine elektiven Zerstörungen im normalen Gewebe hervorrufen, sondern nur in vorher bestrahlten. Es ist somit nötig, dass ausser den oxydierenden Eigenschaften entweder noch eine der genannten Komponenten der Strahlenwirkung hinzukommt, oder, dass die Zellen auf anderem Wege (z. B. bei den Säuren und Alkalien durch eine ganz schwache Aetzung) erschlossen werden. Dass jedoch die letztere allein nicht im Stande ist, derartige

Bilder hervorzurufen, die als Imitationswirkungen anzuerkennen wären, lehrten Versuche mit Formol, bei denen selbst bei systematischer Abschwächung durch Verdünnung die hier in Betracht kommenden Stadien fehlen.

Neben dem theoretischen Ziele dieser Imitationsversuche, das Wesen der biologischen Strahlenwirkung näher kennen zu lernen, wurde auch ein praktisches verfolgt, den therapeutischen Einfluss derselben auf einem bequemen Wege zu erreichen, der vor allem viel stärkere Wirkungen ohne grössere Gefahr ermöglichen sollte.

Wohl sind bei Tumoren durch Cholininjektionen Reaktionen erzielt worden, welche den Resorptions- resp. Erweichungsprocessen nach intensiver Bestrahlung sehr ähnlich waren, allein es sind uns nicht die unangenehmen Erfahrungen erspart geblieben, dass auch bei dem auf diese Art hervorgebrachten Zerfalle der pathologischen Gewebe Intoxikationserscheinungen ebenso auftreten, wie nach entsprechend energischen Belichtungen mit dem Röntgenapparate.

Dazu kommt, dass das Cholin nur dann in den hier in Betracht kommenden Dosen ein ungefährliches Mittel darstellt, wenn es sich nicht weiter zersetzt, da sonst Trimethylamin frei wird, das äusserst giftig wirkt. Bei frisch zubereiteten Lösungen ist diese Gefahr wohl eine sehr geringe, doch wird die Sicherheit der Methode durch diese unangenehme Eventualität sehr wesentlich beeinträchtigt. Ob es gelingen wird, diese Fehlerquellen auszuschalten, ist vorläufig noch zweifelhaft.

Versuche, das Cholin durch andere Substanzen zu ersetzen und den toxischen Einfluss der zur Resorption gelangenden Zersetzungsprodukte des zerfallenden Gewebes durch Kombination des die biologische Strahlenwirkung imitierenden Injektionsverfahrens mit aktiver Immunisierung zu paralysieren, sind im Gange.

Näher, als der Vergleich des biologischen Effektes der Radiumstrahlen mit jenem solcher Mittel, die auf chemischem Wege ähnliche Reaktionen erzeugen, liegt es, die Parallele mit dem Einflusse anderer Strahlenarten zu ziehen. Die grösste Verwandtschaft besitzen diesbezüglich wohl die Röntgenstrahlen, in vieler Hinsicht auch die Lichtstrahlen[1]), namentlich der ultra-

1) Die geringe Differenz der biologischen Wirkung des Lichtes gegenüber jener der Röntgenstrahlen ist umso merkwürdiger, als sie bei gewissen physikalischen Vorgängen (Färbung und Entfärbung von Salzen z. B. am Chromoradiometer von Holzknecht) direkt antagonistische Eigenschaften ent-

violette Teil des Sonnenspektrums, während die Wirkung der ultraroten, der Wärmestrahlen bereits mehr differiert. Die Aehnlichkeit des Effektes der erstgenannten Energieformen beruht vor Allem auf der charakteristischen Latenzzeit, auf dem allmählichen Entstehen der eventuell bis zum Untergange der Zellen sich steigernden Entzündungserscheinungen, während die durch thermische Einflüsse erzeugten Verbrennungen gleich den „Aetzungen" zu mehr akut auftretenden, rasch ihren Höhepunkt erreichenden Reaktionen führen, die auch wieder weit schneller zur Ausheilung gelangen.

Ersteren entsprechen viel zartere Primärläsionen, welche erst durch gegenseitige Verstärkung der einzelnen Komponenten (Circulus vitiosus) die Lebensprocesse der Zellen in makroskopisch wahrnehmbarer Weise verändern, während die anderen Traumen diese eigenartige sekundäre Zunahme des Effektes in weit geringerem Masse auslösen, vielmehr binnen kurzem das Maximum ihrer Wirkung erzielen.

Diese Verschiedenheit prägt sich auch in überraschender Weise an dem Verhalten der betreffenden Agentien gegenüber dem Lecithin aus.

Während dasselbe von Radium-[1]), Röntgen-[2]) und Lichtstrahlen[3]) schon in deutlichem Grade „labilisiert" wird, wenn die betreffenden Dosen[4]) das Eiweiss noch kaum merklich alterieren, ist dies bei Anwendung von Hitze oder Aetzmitteln erst dann der Fall, wenn dieselben das Eiweiss koagulieren.

Die Einleitung der im Vorstehenden skizzierten Processe würde also bei den im alten Sinne des Wortes „kaustisch" wirkenden Mitteln erst dann möglich sein, wenn das Protoplasma der Zellen auf anderem Wege bereits so schwer gelitten hat, dass sein Untergang unvermeidlich ist. Diejenigen ätzenden Substanzen, welche in starken Verdünnungen, in denen die koagulierenden Eigenschaften auf ein Minimum herabgesetzt sind,

---

wickeln. Dies beweist nur, dass an der Körperzelle sehr ähnliche Processe mit den verschiedensten Angriffsmitteln ausgelöst werden können.

1) Werner, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 2. 1905.

2) Exner, Vortrag in der Wiener Gesellschaft der Aerzte am 9. VII. 04.

3) Freund, Diskussionsbemerkung zu Schachta's Vortrag in der Gesellschaft für innere Medicin. Wien 1905.

4) Es genügen bei feiner Verteilung des Lecithins 30—45 Minuten lange Bestrahlungen.

noch kräftige Oxydatoren sind, eignen sich dagegen zu den Imitationsversuchen. Letztere scheinen mir im Zusammenhange mit vergleichenden Studien, wie sie den Gegenstand dieser Arbeit bilden, am ehesten geeignet zu sein, die weitere Analyse der biologischen Strahlenwirkung zu fördern, da sie es ermöglichen, durch Erforschung jener gemeinsamen Faktoren, durch welche auf verschiedenem Wege dasselbe Symptom der radiogenen Reaktion erhalten wird, die elementaren Komponenten des ganzen, komplicierten Processes kennen zu lernen.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below.

Photomount
Pamphlet
Binder
Gaylord Bros.
Makers
Syracuse, N. Y.
PAT. JAN 21, 1908

U859 Werner, R. 58844
W49 Studien ... der Wirkung
1906 der Radiumstrahlen.

NAME | DATE DUE